

# Legemiddelrelaterte problemer knyttet til bruk av perorale antikoagulantia

*En studie ved Volvat Medisinske Senter*

Kristoffer Roald Nygård



Masteroppgave i klinisk farmasi

Farmasøytisk institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

15.mai 2015

# Legemiddelrelaterte problemer knyttet til bruk av perorale antikoagulantia

*En studie ved Volvat Medisinske Senter*

Kristoffer Roald Nygård



Veiledere:

**Espen Molden, Professor II**

Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo

**Stian Ødegaard Melcher, Allmennlege**

Volvat Medisinske Senter

**Bjørn Gillhagen, Avdelingsleder/allmennlege**

Volvat Medisinske Senter

Utført ved:

Volvat Medisinske Senter

© Kristoffer Roald Nygård

2015

Legemiddelrelaterte problemer knyttet til bruk av perorale antikoagulantia  
- *En studie ved Volvat Medisinske Senter*

Kristoffer Roald Nygård

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

# Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført ved Volvat Medisinske Senter i perioden august 2014 til februar 2015. Veiledere har vært Espen Molden og Stian Ødegaard Melcher.

Først og fremst vil jeg takke legene og de ansatte ved Volvat Medisinske Senter som la ting til rett for gjennomføringen av oppgaven.

En stor takk til Espen Molden som har vært tilgjengelig til alle døgnets tider, og gitt grundig oppfølging av skriveprosessen.

Tusen takk til min medstudent Brita Elin Nauste for godt samarbeid før, under og etter studien. En takk rettes også til Vitus-apoteket ved Volvat som var behjelpelig med små og store problemstillinger under studien.

En stor takk til familie, venner og samboer for hjelp og støtte under masteroppgaven.

Kristoffer Roald Nygård

Oslo 15.mai 2015

# Innholdsfortegnelse

|  |    |
|--|----|
| Forord.....  | 4  |
| Innholdsfortegnelse.....   | 5  |
| Forkortelser og begrepsforklaringer .....                              | 6  |
| Sammendrag.....  | 7  |
| 1 Introduksjon .....   | 8  |
| 1.1 Perorale antikoagulantia.....                                      | 8  |
| 1.1.1 Atrieflimmer og CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc-skår..... | 9  |
| 1.1.2 Farmakologiske egenskaper Marevan og DOAK.....                   | 9  |
| 1.1.3 Indikasjoner for peroral antikoagulasjonsbehandling.....         | 12 |
| 1.2 Klinisk dokumentasjon og bivirkninger for DOAK.....                | 12 |
| 1.3 Monitorering.....  | 14 |
| 1.4 Forskrivningsmønster .....   | 14 |
| 1.5 LRPi klinisk praksis.....  | 15 |
| 1.6 Hensikt .....  | 15 |
| 2 Metode.....  | 16 |
| 2.1 Inklusjon.....   | 16 |
| 2.2 Etikk og personvern .....  | 18 |
| 2.3 Registering av data.....   | 18 |
| 2.3.1 Legemiddelsamtale.....   | 19 |
| 2.3.2 Legemiddelgjennomgang.....                                       | 19 |
| 2.3.3 Klassifisering av LRP.....                                       | 20 |
| 2.3.4 Tilbakemelding til lege/pasient.....                             | 20 |
| 2.3.5 Målvariable.....   | 20 |
| 2.4 Statistiske analyser.....  | 20 |
| 3 Resultater.....  | 21 |
| 3.1 Pasientkarakteristika .....  | 21 |
| 3.1.1 Nyrefunksjon.....  | 23 |
| 3.2 Forekomst av uoverensstemmelser og LRP.....                        | 25 |
| 3.3 Håndtering av LRP.....   | 29 |
| 4 Diskusjon.....   | 31 |
| 5 Konklusjon.....  | 38 |
| Litteraturliste.....   | 39 |
| Appendiks.....   | 43 |

## Forkortelser og begrepsforklaringer

|               |  |
|---------------|--|
| <b>CYP</b>    | Cytokrom P-450   |
| <b>DOAK</b>   | Direkte orale antikoagulasjonsmidler                         |
| <b>NSAID</b>  | Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler                 |
| <b>SSRI</b>   | Selektive Serotonin Reopptakshemmer                          |
| <b>FD</b>     | Farmakodynamisk  |
| <b>FK</b>     | Farmakokinetikk  |
| <b>P-gp</b>   | P-glykoprotein   |
| <b>GFR</b>    | Glomerulær filtrasjonsrate                                   |
| <b>INR</b>    | Internasjonal Normalisert Ratio                              |
| <b>TTO</b>    | Tid i terapeutisk område                                     |
| <b>VKORC1</b> | Vitamin K1 epoksid reduktase                                 |
| <b>LRP</b>    | Legemiddelrelatert problem                                   |
| <b>REK</b>    | Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk |
| <b>SLV</b>    | Statens legemiddelverk                                       |
| <b>SPC</b>    | Summary of product characteristics (preparatomtale)          |

## Sammendrag

**Hensikt:** Hensikten med denne studien var å kartlegge bruk av perorale antikoagulantia, samt identifisere og håndtere LRP knyttet til behandling av pasienter ved Volvat Medisinske Senter avd. Majorstua.

**Metode:** Denne studien ble gjennomført ved allmennmedisinsk avdeling og kardiologisk avdeling ved Volvat Medisinske Senter i perioden september 2014 – februar 2015.

Kognitivt friske pasienter over 18 år som skulle starte eller var under behandling med Marevan eller et DOAK-preparat (Pradaxa, Eliquis eller Xarelto) fikk tilbud om å delta i prosjektet. Etter legemiddelsamstemming ble det gjennomført en legemiddelgjennomgang med fokus på antikoagulasjonsbehandlingen. Identifiserte LRP ble formidlet til behandlende lege og utfallet ble dokumentert.

**Resultat:** Det ble inkludert 43 pasienter i studien. 26 % (n=11) av de inkluderte pasientene ble behandlet med Marevan og 74 % (n=32) med DOAK. Median alder for de som ble behandlet med Marevan var 80 år (spredning 53-88) sammenlignet med 71 år (spredning 50-93) blant DOAK-pasientene. Totalt ble det identifisert 34 LRP hos 21 av de inkluderte pasientene (49 %). I alt ble LRP identifisert hos 5 av 11 Marevan-pasienter sammenlignet med 16 av 32 DOAK-pasienter. Gjennomsnittlig antall identifiserte LRP per pasient var omtrent det samme for Marevan og DOAK, henholdsvis 0,64 versus 0,84 LRP per pasient. Det hyppigst forekommende LRP var legemiddelinteraksjoner for både Marevan- (n=6; 86 %) og DOAK-pasienten (n=9; 33 %). Farmasøyten kom med innspill til lege ved totalt 23 av 34 avdekkede LRP (68 %), hvorav 20 tilfeller var relatert til DOAK (87%) og tre tilfeller relatert til Marevan (13 %). Endringstiltak ble utført i 13 tilfeller (57 %) som en følge av farmasøytisk intervensjon.

**Konklusjon:** Studien viste at det var en relativt lik fordeling i forekomst av LRP blant pasienter som ble behandlet med DOAK og Marevan. Dette skyldes trolig at det var færre inkluderte Marevan-pasienter sammenlignet med DOAK-pasienter og at interaksjoner som var tatt høyde for med dosetilpasning slik at INR var i terapeutisk område ikke ble klassifisert som et LRP i denne studien. Uansett viser studien at behandling med DOAK kanskje krever mer oppfølging enn først antatt, spesielt for enkelte pasientgrupper.

Videre ble det i studien observert høyere grad av endringstiltak som følge av avdekkede LRP for DOAK sammenlignet med Marevan. Dette som følge av at farmasøyt formidlet flere LRP knyttet til DOAK.

## 1 Introduksjon

### 1.1 *Perorale antikoagulantia*

Bruk av antikoagulerende legemidler er nødvendig for å forebygge og behandle en rekke tromboemboliske tilstander. Marevan<sup>®</sup> (Warfarin) fikk markedsføringstillatelse i Norge i 1962 [1], og var inntil 2008 den eneste orale koagulasjonshemmeren på det norske markedet. Det er godt dokumentert at behandling med Marevan beskytter mot tromboembolisk sykdom, men det er velkjent at det er knyttet en god del begrensninger og utfordringer til behandlingen i form av stor dose-responsvariasjon, lang halveringstid, en rekke interaksjoner med legemidler, mat og alkohol, smalt terapeutisk vindu og behov for regelmessig måling av koagulasjonshemmende effekt i form av Internasjonal Normalisert Ratio (INR) [2]. På bakgrunn av dette har flere orale direkte antikoagulantia blitt utviklet som et alternativ til Marevan. Direkte orale antikoagulantia (DOAK) ble markedsført med en fast dosering, ingen krav til monitorering, forutsigbar farmakokinetikk og færre interaksjoner med mat og legemidler [3]. Farmakokinetikk fra de store kliniske studiene har vist store interindividuelle forskjeller i legemiddel konsentrasjoner både hos friske pasienter og pasienter med redusert nyre, - og leverfunksjon. Dette kan føre til at pasienter blir utsatt for suboptimal antikoagulasjon under behandling. Uten monitorering er det vanskelig å oppdage dårlig etterlevelse og interaksjoner som kan påvirke både effekt og sikkerhet av de direkte antikoagulantia [4-9]. God antikoagulasjon med Marevan kan ta høyde for etterlevelse og interaksjoner ved at INR er godt regulert (INR 2-3). Pradaxa<sup>®</sup> (dabigatran) ble som den første av de nye perorale antikoagulasjonsmidlene godkjent av Statens legemiddelverk (SLV) i mars 2008 [10]. Senere ble Xarelto<sup>®</sup> (rivaroksaban) og Eliquis<sup>®</sup> (apixaban) godkjent, henholdsvis i september 2008 og mai 2011, men da i første omgang som tromboseprofylakse etter kne- og hofteprotese kirurgi [11, 12].



### *1.1.1 Atrieflimmer og CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc-skår*

Over 70 000 nordmenn har atrieflimmer, som er en av de viktigste risikofaktorene for hjerneslag. Hjerneslag hos pasienter med atrieflimmer er assosiert med høyere mortalitet og lavere funksjonsnivå enn andre typer hjerneslag. Optimal forebyggende behandling kan redusere forekomsten av hjerneslag [13]. Atrieflimmer er det største bruksområdet for perorale antikoagulantia. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (Appendiks I) er et skåringssystem for å beregne slagrisiko og systemisk embolisme ved atrieflimmer. Poengsummen avgjør om det er grunnlag for antikoagulasjonsbehandling, og det gjøres en individuell risikovurdering [13]. Et nytt skåringsverktøy har kommet i lys av utviklingen av DOAK. SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> er et skåringsverktøy som forteller noe om sannsynligheten for pasientens tid i terapeutisk område (TTO). Dette kan hjelpe til å identifisere pasienter som er aktuelle for Marevan eller mer egnet for DOAK [14, 15].

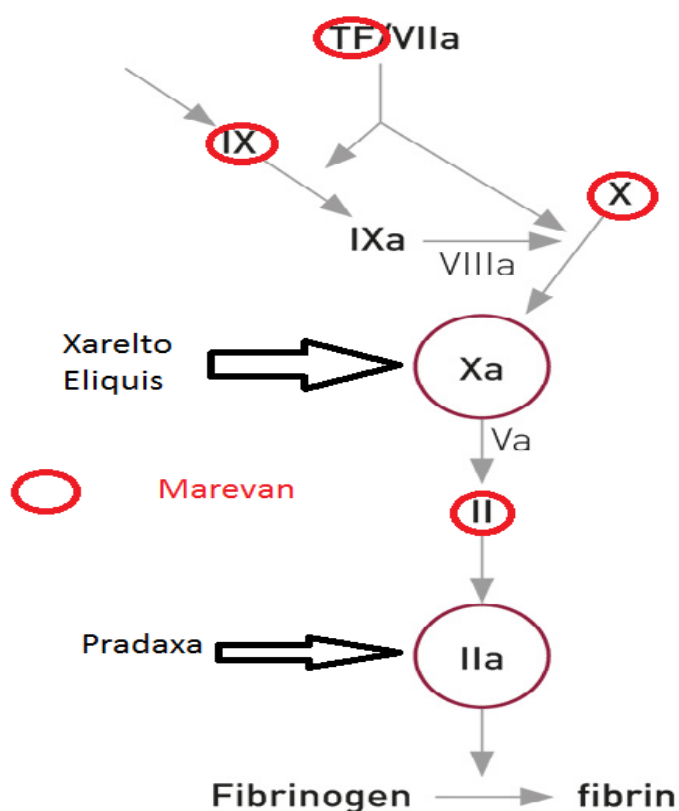
### *1.1.2 Farmakologiske egenskaper Marevan og DOAK*

Marevan er en vitamin k-antagonist som virker ved å blokkere enzymet vitamin K-epoksidreduktase (VCOR) som resulterer i hemming av syntesen til de vitamin k-avhengige koagulasjonsfaktorene II, VII og IX. Dette resulterer i inaktive koagulasjonsfaktorer som dermed senker koagulasjonen. Marevan metaboliseres i leveren av hovedsakelig CYP2C9 til inaktive metabolitter som utskilles renalt. Det er stor individuell variasjon i farmakokinetikk av Marevan [16]. Genetiske polymorfismer i CYP2C9-enzymet forklarer følsomheten for Marevan, mens polymorfisme i genet for vitamin K-epoksidreduktase (VCORC1-genet) forklarer resistensen for Marevan. CYP- og VCORC1-genotyping kan bidra til optimal dosering og derved hindre livstruende blødninger eller tromboser. Genetisk variasjon i CYP2C9- og VCOR-genet forklarer opp til 30-50 % variabiliteten i Marevandoseringen [17] [16].

Marevan er involvert i en rekke kliniske interaksjoner med legemidler, naturmidler, kosttilskudd, alkohol og mat. Høy proteinbinding, genetisk variabilitet og bred hepatisk metabolisme gjør Marevan utsatt for dette. Det faktum at Marevan er en vitamin K-antagonist gjør at effekten av Marevan kan endres av preparater og mat som inneholder vitamin K. [18-20].

I tillegg til interaksjoner og kosthold kan INR også påvirkes av sykdom, stress og fysisk aktivitet. Mekanismen bak dette er ikke helt kartlagt, men man tror at metabolismen blir endret og dermed omsetningen av warfarin, noe som krever doseendring [21-23].

Pradaxa inneholder dabigatraneteksilat, som er et inaktivt prodrug som omdannes raskt til farmakologisk aktiv dabigatran i plasma og lever etter inntak. Dabigatran er en potent, kompetitiv, reversibel og direkte hemmer av trombin (Figur 1). Trombin er med på å omdanne fibrinogen til fibrin i koagulasjonskaskaden. Hemming av trombin vil dermed forbygge trombedannelse. Pradaxa har lav biotilgjengelighet (Tabell 1), men øker med 75 % om kapselen åpnes, dette kan føre til utilsiktet økning av biotilgjengeligheten og overdosering. God pasientopplæring er derfor sentralt ved oppstart av Pradaxa. Dabigatran metaboliseres ikke via CYP450-systemet, men er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Forhåndsregler bør tas om Pradaxa og en P-gp hemmer/induser brukes samtidig. Ved redusert nyrefunksjon bør man være ekstra forsiktig. Dabigatran skilles for det meste ut renalt (85 %), og er kontraindisert ved glomerulær filtrasjonsrate (GFR) < 30 ml/min [10, 24].



**Figur 1:** Virkningsmekanisme for Marevan(angrepspunkter illustrert med røde sirkler), Pradaxa, Xarelto og Eliquis. Modifisert fra Tidsskriftet [25].

Xarelto (rivaroksan) er en direkte faktor Xa-hemmer (Figur 1). Hemming av faktor Xa fører til en blokkering av den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Xarelto har høy biotilgjengelighet (Tabell 1), men den blir påvirket av matinntak. Xarelto 15 mg og 20 mg viser en oppløsningsbegrenset absorpsjon og skal derfor fortrinnsvis tas sammen med mat. Xarelto metaboliseres via CYP450-systemet, omlag 2/3 av inntatt dose og skjer via CYP3A4 og CYP2J2, samt CYP-uavhengige mekanismer. Xarelto er også substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Som for Pradaxa bør det tas forhåndsregler om en P-gp hemmer/induser brukes samtidig. Utfallet kan likevel være mer ugunstig for Xarelto enn for Pradaxa. Det skyldes at hemmere/indusere av P-gp ofte påvirker CYP450-systemet i like stor/større grad. Det vil resultere i en større effekt som kan få alvorlige følger for pasienten [11, 24, 26].

Eliquis (apixaban) er en direkte faktor Xa-hemmer (Figur 1), som hindrer generering av trombin og utvikling av blodpropp. Eliquis har en biotilgjengelighet på ca 50 % ved doser opp til 10 mg (Tabell 1), og er uavhengig av matinntak. Eliquis metaboliseres i hovedsak via CYP3A4/5 og er substrat for efflukstransportproteinet P-glykoprotein (P-gp). Tilsvarende forhåndsregler som for Xarelto bør tas for Eliquis [12, 24].

**Tabell 1:** Farmakokinetiske egenskaper for DOAK og Marevan [24].

| Egenskap                                | Pradaxa       | Xarelto                   | Eliquis                    | Marevan                              |
|---|---------------|---------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Virkningsmekanisme                      | Trombinhemmer | Faktor Xa-hemmer          | Faktor Xa-hemmer           | Hemmer faktor II, VII, IX og X       |
| Biotilgjengelighet                      | 6-7 %         | 80-90%(10mg) – 66% (20mg) | 50 % (doser opp til 10 mg) | Nesten 100 %                         |
| Plasmaproteinbinding (%)                | 35 %          | 92-95%                    | 87%                        | 97-99%                               |
| Tid til Cmax (timer)                    | 0,5-2         | 2-4                       | 3-4                        | Ikke relevant                        |
| Metabolisme (av inntatt dose)           | 10 %          | 60-70%                    | 25%                        | 90-100 %                             |
| CYP metabolisme                         | Ingen         | 3A4 og 2J2                | 3A4/5                      | 2C9 og 3A4                           |
| P-glykoprotein                          | Ja            | Ja                        | Ja                         | Nei                                  |
| Utskillelse i urinen (uforandret)       | 85 %          | 33%                       | 27%                        | Metabolitt utskilles i urin          |
| Halveringstid (timer) ved GFR>80 ml/min | 14            | 8                         | 12                         | 37-89 (R-warfarin) 21-43(S-warfarin) |

### *1.1.3 Indikasjoner for peroral antikoagulasjonsbehandling*

Det største bruksområdet for Marevan er atrieflimmer. Korttidsbehandling med Marevan er indisert ved akutt venetrombose og lungeemboli (sammen med heparin eller lavmolekylært heparin). Profylaktisk brukes Marevan mot postoperative tromboser og som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling, samt elektrokonvertering av atrieflimmer/-flutter. Som langtidsprofylakse er Marevan indisert ved residiverende venetrombose og lungeemboli, ved klaffe- og karproteser, ved koronarsykdom og ved transitorisk iskemiske angrep (TIA). I tillegg brukes Marevan mot perifere arterielle tromboser og som sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt [27].

Samtlige DOAK-preparater er indisert for profylaktisk behandling av slag og systematisk embolisme hos voksne med ikke-klaffassosiert atrieflimmer<sup>1</sup>, samt primær forebygging av venøs tromboembolisk sykdom hos voksne som har gjennomgått hofte- eller kneprotesekirurgi. Alle er indisert for behandling og forebygging av residiverende dyp venetrombose og lungeembolisme [10-12]. Xarelto er i tillegg godkjent for profylaktisk behandling av eterotrombotiske hendelser hos voksne med akutt koronarsyndrom<sup>2</sup> [11].

<sup>1</sup> Omfatter pasienter med en eller flere risikofaktorer: Tidligere slag eller TIA, alder  $\geq 75$  år, hjertesvikt NYHA klasse  $\geq$  II, diabetes, hypertensjon

<sup>2</sup> Administrert sammen med Albyl-E® (acetylsalisylsyre) alene, eller sammen med Albyl-E® og Plavix® (klopidogrel) eller Ticlid® (tiklopidin)

## *1.2 Klinisk dokumentasjon og bivirkninger DOAK*

DOAK har vist bedre, eller like god effekt og sikkerhet som tradisjonelle antikoagulasjonsmidler i flere store kliniske studier [28-37]. I kliniske studier på pasienter med ikke-klaffassosiert atrieflimmer ble DOAK sammenlignet med Marevan. I ROCKET-AF-studien hadde Xarelto like god effekt (non-inferior) som Marevan i forebygging av hjerneslag og systemisk embolisme. Xarelto hadde derimot færre alvorlige blødninger i form av intrakraniale og dødelige blødninger sammenlignet med marevangruppen. Det var flere gastrointestinale blødninger blant pasientene som brukte Xarelto enn Marevan [29].

I RE-LY-studien viste Pradaxa gitt i høyeste dose (150 mg  $\times$  2) en signifikant bedre effekt (superior) sammenlignet med Marevan i forebygging av hjerneslag og systemisk embolisme. For 150 mg og 110 mg med Pradaxa ble det observert færre livstruende og intrakraniale blødninger sammenlignet med marevangruppen, men flere gastrointestinale blødninger i pradaxagruppen for den høyeste dosen. Laveste dosering Pradaxa (110 mg  $\times$  2) ga færre blødninger enn høyeste dosering, men effekten var ikke dårligere (non-inferior) sammenlignet med Marevan. Dette var tydeligere blant pasienter  $>75$  år. [30]. I ARISTOTLE-studien viste Eliquis signifikant færre tilfeller av slag og systemisk embolisme, og lavere totalmortalitet sammenlignet med Marevan [28].

En svakhet med de publiserte studiene er kvaliteten på marevanbehandlingen. Kvaliteten vurderes ut fra tiden pasientene har INR-verdier i det terapeutiske området (TTO), angitt i prosent. Målet for terapeutisk intensitet var i samtlige studier satt til INR-verdier mellom 2,0-3,0. TTO for de ulike studiene ble målt til 62 % for Eliquis (ARISTOTLE), 55 % for Xarelto (ROCKET-AF) og 64 % for Pradaxa (RE-LY) [38]. Pasienter fra alle verdensdeler ble inkludert i studiene noe som kan være en del av årsaken, selv om etterlevelse og oppfølging ofte er bedre i kliniske studier enn i det virkelige liv. Det som er sikkert er at det er en klar sammenheng mellom kvaliteten av marevanbehandlingen og forekomsten av tromboemboliske hendelser og alvorlige blødninger [39].

Klinisk erfaring med DOAK er fortsatt begrenset, og det anbefales at man i forkant av oppstart vurderer indikasjon, dosering, forsiktighetsregler og kontraindikasjoner nøye i forhold til hver enkelt pasient. Dette gjelder spesielt for gamle pasienter ( $>75$ -80 år), og pasienter med nedsatt nyrefunksjon og polyfarmasi. [24]. Siden DOAK har kort halveringstid (ca 5-17 timer) [10-12], er det veldig viktig med god etterlevelse. Glemmer man noen doser kan det gi terapisivikt, samtidig som det vil gi økt risiko for blødning hvis pasienten inntar mer legemiddel enn foreskrevet. Pasienter med forventet dårlig etterlevelse skal derfor heller bruke Marevan [24].

I 2013 mottok SLV 47 bivirkninger for Marevan, under halvparten fra 2012. 21(44,7 %) av marevanmeldingene hadde dødlig utfall. For DOAK ble det i 2013 registrert 174 bivirkningsmeldinger, hvorav 19 (10,9 %) hadde dødelig utfall. Majoriteten av de meldte bivirkningene omhandlet hjerne- og gastrointestinale blødninger [40].

### *1.3 Monitorering*

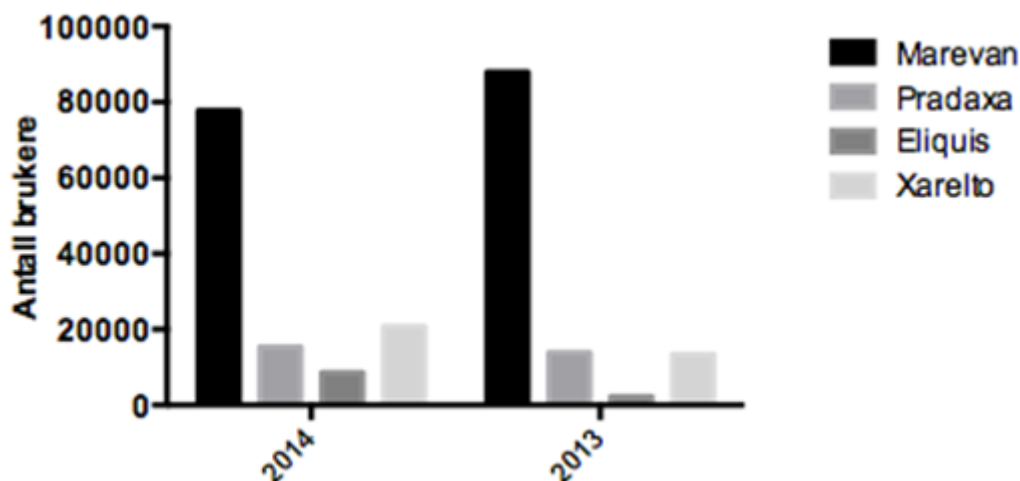
Rutinemessig monitorering av antikoagulasjonsgrad er foreløpig ikke ansett som nødvendig for DOAK. I motsetning til platehemmere finnes det ingen alt eller ingen effekt av DOAK. Man forventer en dose respons effekt der en optimal legemiddelkonsentraasjon sørger for en balanse mellom antitrombotisk effekt og blødningsrisiko, som ved Marevan. Enkelte pasientgrupper kan være tjent med monitorering; dette vil typisk være gamle pasienter med polyfarmasi og komorbiditet, pasienter med redusert nyrefunksjon og generelt pasienter som bruker interagerende legemidler. Ved oppstart av DOAK hadde det vært nok med en måling for å sikre at pasienten var i ønsket terapeutisk området [4].

### *1.4 Forskrivningsmønster*

I følge reseptregisteret var det i 2014 77 750 pasienter som fikk utlevert Marevan fra norske apotek sammenlignet med 87 994 i 2013. Tilsvarende tall for DOAK i 2013 var 29 562 brukere, hvorav 13 879 pasienter ble behandlet med Pradaxa, 13 423 Xarelto og 2260 ble behandlet med Eliquis. I 2014 var antallet brukere på DOAK 44 789, hvorav 20 792 pasienter ble behandlet med Xarelto, 15 357 Pradaxa og 8640 Eliquis.

Pradaxa og Xarelto fikk forhåndsgodkjent refusjon fra januar 2013 for atrieflimmer [41]. Forhåndsgodkjent refusjon for behandling og forebygging av residiverande dyp venetrombose og lungeembolisme fikk Pradaxa og Xarelto hennholdsvis i april 2015 og januar 2013[42, 43]. Eliquis fikk samme refusjonsbetingelser for atrieflimmer i juli 2013 og for behandling og forebygging av residiverande dyp venetrombose og lungeembolisme i januar 2015 [44, 45].

Figur 2 viser en nedgang i antall marevanbrukere på ca 12 % og en økning på over 30 % i forskrivningen av DOAK fra 2013 til 2014. Eliquis har den største økningen fra 2013 til 2014 med nesten tre ganger så mange brukere. Dette skyldes at de fikk innvilget refusjon for atrieflimmer i juli 2013.



**Figur2:** Antall brukere av Marevan og DOAK i 2014 og 2013. Fra 2013 til 2014 økte antall brukere av Xarelto med 35 %, Pradaxa 9 % og Eliquis 282 %.

### 1.6 LRP i klinisk praksis

Legemiddelrelaterte problemer (LRP), defineres som « hendelser eller forhold i forbindelse med legemiddelbehandling som reelt eller potensielt interfererer med ønsket helseeffekt» [46]. Problemer som oppstår i forbindelse med legemiddelbehandlingen kan ha alvorlige konsekvenser, både menneskelige og økonomiske. Flere internasjonale studier har vist at 6-14 % av alle innleggelser kan relateres til legemidler, hvorav 60 % kunne vært unngått [47]. Antall LRP ser ut til å øke med økende alder og polyfarmasi, samt at legemidler som påvirker hjerte- og karsystemet og CNS er hyppigst involvert [48]. Bruk av kliniske farmasøyter i tverrfaglige team med en pro-aktiv fremgangsmåte er en effektiv metode for å identifisere LRP og iverksette intervensjoner [49].

Det er begrenset kunnskap rundt klinisk erfaring med bruk av DOAK, og en stor del av antikoagulasjonsbehandlingen initieres i forbindelse med innleggelse på sykehus. Det er heller ikke gjort studier som ser på nytten av klinisk farmasøyt i primærhelsetjenesten i Norge. Det vil derfor være behov for å studere behandlingen med Marevan og DOAK i primærhelsetjenesten for å kartlegge bruksmønstre og identifisere eventuelle LRP.

### 1.7 Hensikt

Hensikten med denne studien var å kartlegge bruk av perorale antikoagulantia, samt identifisere og håndtere LRP knyttet til behandling av pasienter ved Volvat Medisinske Senter avd. Majorstua.

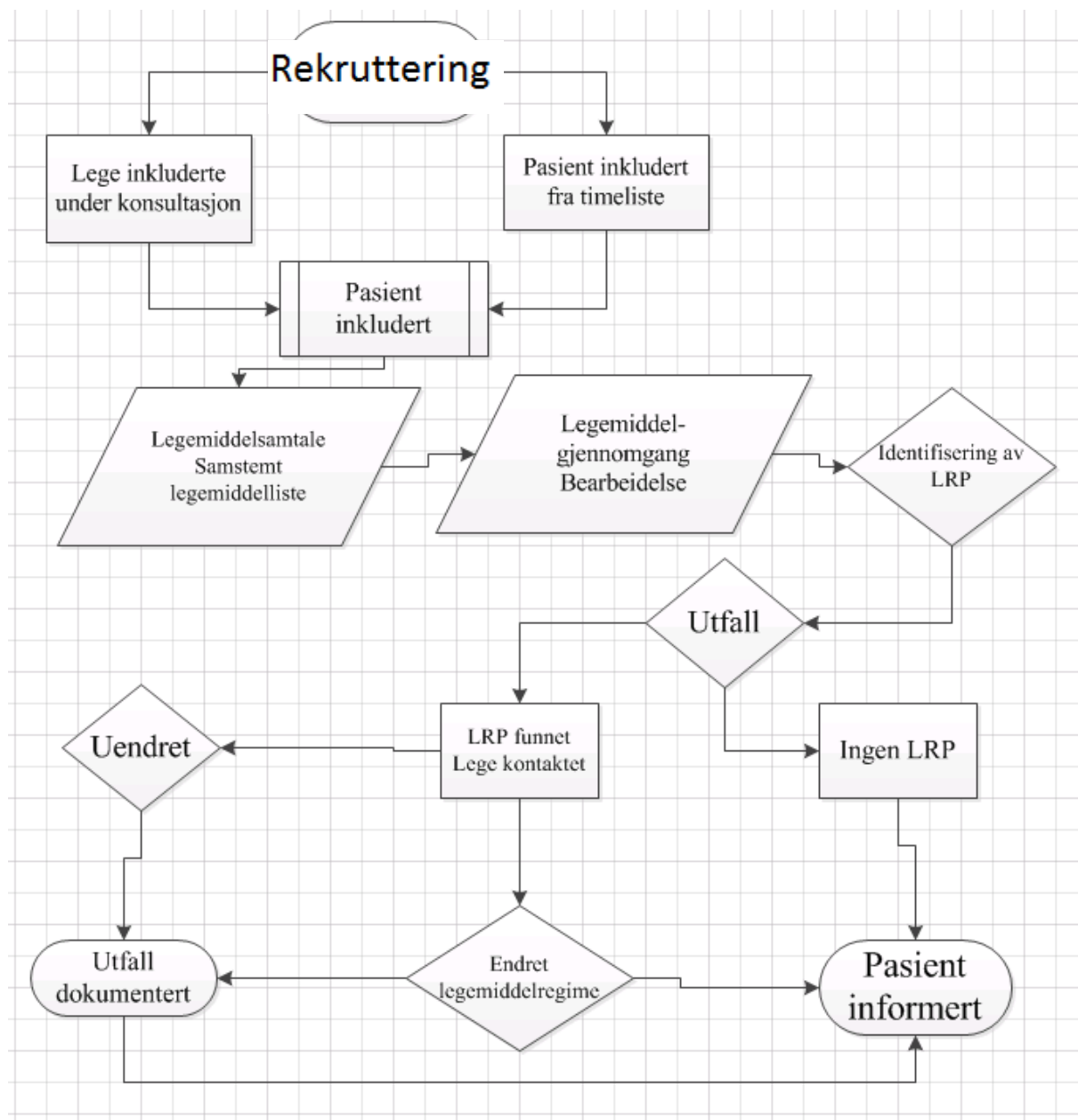
## **2 Metode**

Denne studien ble gjennomført ved allmennmedisinsk avdeling og kardiologisk avdeling ved Volvat Medisinske Senter. Planlegging og utforming av studien ble gjort i samarbeid med dr.Inger Dükler, dr.Stian Ødegaard Melcher (ekstern veileder), Espen Molden (intern veileder og professor II ved farmasøytisk institutt) og Brita Nauste. Brita Nauste gjennomførte sin masteroppgave parallelt og studerte legemiddelrelaterte problemer hos eldre over 65 år. Det ble for de to parallelle masteroppgavene utarbeidet felles oppsett for protokoll, registreringsskjema (Appendiks III) og samtykkeerklæring (Appendiks III). Det ble holdt et informasjonsmøte for gjennomføringen av studien for legene før datainnsamlingen.

### *2.1 Inklusjon*

Kognitivt friske pasienter over 18 år, som i perioden september 2014 – februar 2015 konsulterte allmennmedisinsk eller kardiologisk avdeling ved Volvat Medisinske Senter, og skulle starte eller var under behandling med Marevan eller et DOAK-preparat (Pradaxa, Eliquis eller Xarelto) fikk tilbud om å delta i prosjektet. I perioden september 2014 – februar 2015 ble aktuelle pasienter informert om prosjektet med invitasjon om å delta i studien. Pasientene ble enten inkludert i studien av behandlende lege under konsultasjon eller gjennom søk i timelistene for å finne aktuelle pasienter. Pasientene som ikke ble kontaktet direkte på Volvat ble kontaktet via telefon. Det ble deretter avtalt et møte eller telefonsamtale for legemiddelgjennomgang for de pasientene som gav sitt samtykke til å bli med i studien. Figur 3 er et flytskjema som gir en oversikt over hvordan studien ble gjennomført fra rekruttering til identifisering og håndtering av LRP.





**Figur 3:** Flytskjema over gjennomføring av studien.

## 2.2 Etikk og personvern

Studien ble ikke meldt til Regional forskningsetisk komite (REK), ettersom masteroppgaven ikke hadde til hensikt å framskaffe ny kunnskap om sykdom, helse eller behandling.

Prosjektet falt dermed ikke under helseforskningsloven. Studien ble sendt personverombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste AS (prosjektnummer 39301).

Personvernombudet vurderte prosjektet slik at behandlede personopplysninger ville være regulert av § 7-27 i personopplysningsforskriften. For pasientene som takket ja til å delta i prosjektet ble det registrert navn og fødselsdato i en spesiell kodebok til prosjektet. Hver pasient fikk et prosjektnummer, som ble angitt i en kodebok. Dette prosjektnummeret ble benyttet videre når registrerte opplysninger skulle behandles elektronisk. Pasientene kunne bare bli identifisert gjennom koblingsnøkkelen ('kodeboken'), som til en hver tid var innelåst og fysisk adskilt fra den elektroniske datafilen.

## 2.3 Registrering av data

Et eget skjema (Appendiks II) ble brukt for å innhente pasientspesifikke opplysninger etter inklusjon i studien. Tabell 2 viser variabler som ble innhentet for de inkluderte pasientene.

Noen av opplysningene ble hentet fra journalen, men storparten ble innhentet/bekreftet under legemiddelsamtalen med pasienten.

**Tabell 2:** Pasientspesifikke opplysninger innhentet etter inklusjon.

| <b>Pasient data</b>              | <b>Legemiddel</b>          | <b>Antikoagulantia</b>                    |
|----------------------------------|----------------------------|---|
| <i>Kjønn</i>                     | <i>Form</i>                | <i>Indikasjon</i>                         |
| <i>Alder</i>                     | <i>Administrasjonsform</i> | <i>Bivirkning</i>                         |
| <i>Vekt</i>                      | <i>Styrke</i>              | <i>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc</i> |
| <i>Høyde</i>                     | <i>dosering</i>            | <i>Tidligere antikoagulantia</i>          |
| <i>Diagnose(r)/sykdom(mer)</i>   |                            | <i>Laboratorieverdier</i>                 |
| <i>Håndterer legemiddel selv</i> |                            | <i>Håndtering</i>                         |
|                                  |                            | <i>Etterlevelse</i>                       |

### 2.3.1 Legemiddelsamtale

Etter at pasienten hadde blitt inkludert og hadde gitt sitt samtykke til studien gjennom en av de to rekrutteringsveiene (Figur:1), ble medisinalisten fra journalen brukt som utgangspunkt for legemiddelsamtalen. Masterstudenten avtalte en legemiddelsamtale med den enkelte pasient, som ble gjennomført enten telefonisk eller ved oppmøte på Volvat. I

legemiddelsamtalen ble deltagerne intervjuet om hvilke medisiner de brukte, og om de opplevde problemer knyttet til sin medisinalbruk. Det ble også undersøkt bruk av reseptfrie legemidler, naturmidler, kosttilskudd og helsekostpreparater. For å få en mest mulig samstemt legemiddelliste ble det i aktuelle tilfeller, og etter samtykke fra pasientene, innhentet informasjon om legemiddelbruk fra andre omsorgsnivå (fastlege, apotek, hjemmesykepleie eller andre relevante kilder). Dette var kun nødvendig dersom pasienten ikke hadde fastlege hos Volvat og/eller ikke bodde hjemme.

### 2.3.2 Legemiddelgjennomgang

Basert på informasjon fra legemiddelsamtalen, kliniske laboratorieopplysninger og den samstemte legemiddellisten ble det foretatt en legemiddelgjennomgang for å undersøke om det var legemiddelrelaterte problemer knyttet til bruken av Marevan eller DOAK. «Summary of Product Characteristics» (SPC) for Marevan og DOAK, veilederen «Informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dabigatran, rivaroksaban og apixaban » utarbeidet av Helsedirektoratet, «Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse» utarbeidet av Norsk selskap for Trombose og Hemostase og «Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation» utarbeidet av European Heart Rhythm Association ble benyttet for å identifisere LRP knyttet til antikoagulasjonsbehandlingen .[3, 10-12, 24, 27, 50]

Følgende databaser ble brukt under studien for å avdekke interaksjoner mellom legemidler:

- Interaksjonsdatabase for norske klinikere
  - [www.interaksjoner.no](http://www.interaksjoner.no)
- Dansk interaksjonsdatabase
  - <http://www.interaktionsdatabasen.dk/>
- Amerikansk interaksjonsdatabase
  - [www.drugs.com](http://www.drugs.com)
- Lexicomp
  - <http://www.uptodate.com/crsql/interact/frameset.jsp>

### *2.3.3 Klassifisering av LRP*

Det norske klassifiseringssystemet (Appendiks IV) ble brukt under studien. Det ble registrert interaksjoner og legemiddelrelaterte problemer fra pasientens legemiddelregime. Aktuelle interaksjoner ble klassifisert som farmakokinetisk, farmakodynamisk eller ukjent. Fokuset var på eventuelle interaksjoner mellom pasientens antikoagulasjonsbehandling og det øvrige legemiddelregimet.

### *2.3.4 Tilbakemelding til lege/pasient*

Problemstillinger som ble avdekket av masterstudenten i forbindelse med legemiddelgjennomgangen ble formidlet til behandlende lege ved Volvat. Legen gjorde en vurdering om endring/justering i behandlingen på bakgrunn av problemstillingene som ble identifisert av masterstudenten. Utfallet av de ulike problemstillingene ble dokumentert i et eget skjema (Appendiks III).

I de tilfeller det ble gjort endringer/justeringer, tok behandlende lege ansvar for å formidle dette til de respektive pasientene. For de pasientene der det ikke ble avdekket noen problemstillinger, ble det gitt tilbakemelding om dette via telefon eller per post.

## *2.4 Målvariable*

Grad av LRP ble målt som median antall LRP per pasient hos henholdsvis marevan- og DOAK-pasienter. I tillegg ble ulike undergrupper av LRP registrert; hvilke type LRP pasienten hadde og totalt antall LRP for Marevan, - og DOAK-brukere. Nyrefunksjon; riktig dose i forhold til anbefalinger (DOAK). Spesielt fokus på interaksjoner; sammenligne dynamiske vs. kinetiske interaksjoner for Marevan og DOAK. Forslag til tiltak på både reelle og potensielle LRP ble dokumentert, samt utfall/tilbakemelding fra lege på fremlagt LRP.

## *2.4 Statistiske analyser*

Bruksmønsteret av antikoagulantia og håndtering av de fremlagte LRP ble deskriptivt beskrevet med median- og spredningsmål eller andel (%). Innsamlet data ble registrert og bearbeidet i programmet Minitab versjon 17. Pasientene som ble behandlet med henholdsvis Pradaxa, Xarelto og Eliquis ble i enkelte tilfeller slått sammen i en gruppe, kalt « DOAK-gruppen ». Ikke-parametriske tester ble brukt for å sammenligne median alder, forekomst av LRP per pasient og legemiddelinteraksjoner per pasient for Marevan- og DOAK-gruppen.

### 3 Resultater

#### 3.1 Pasientkarakteristika

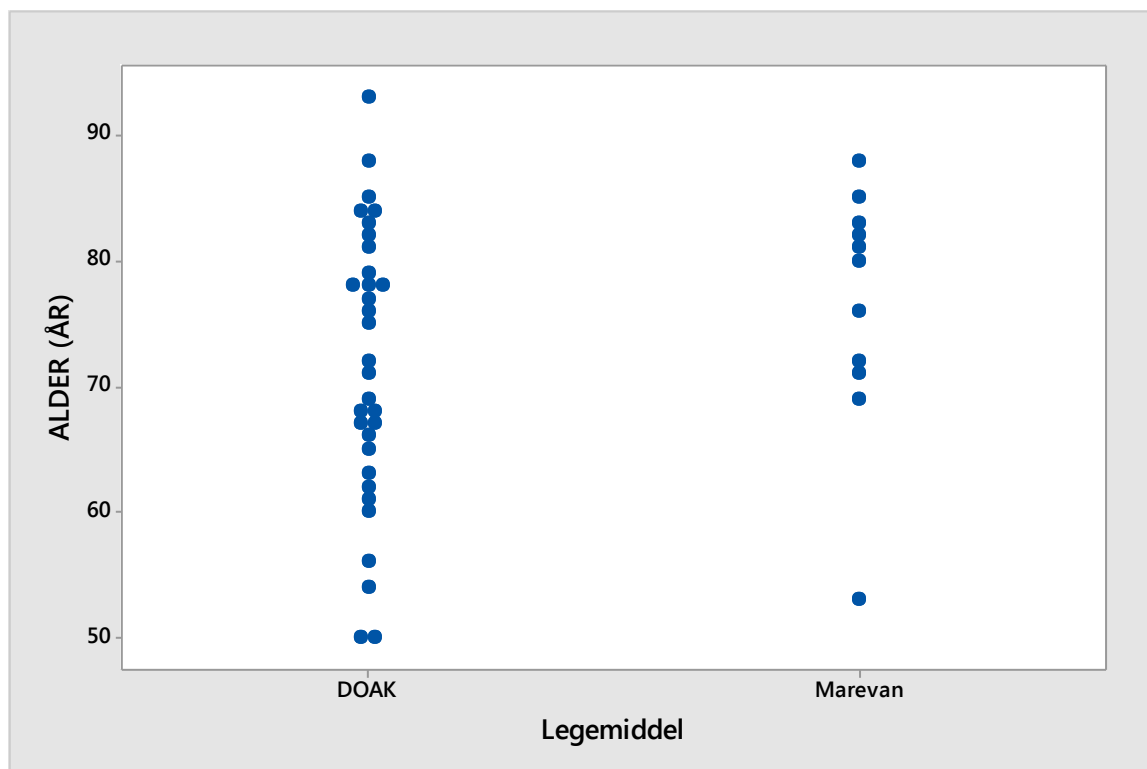
I alt 45 pasienter ble invitert til å delta i studien, hvorav 43 ble inkludert etter å ha avgitt skriftlig informert samtykke. Tabell 3 viser en oversikt over kjønnsfordeling og klinisk indikasjon for peroral antikoagulasjonsbehandling blant de inkluderte pasientene. Det var en overvekt av menn (n=29; 67 %) blant de inkluderte i studien. Det var flere pasienter som brukte DOAK (n=32; 74 %) enn Marevan (n=11; 26 %). Av totalt 32 pasienter som ble behandlet med DOAK, ble 16 pasienter behandlet med Xarelto, 8 pasienter med Pradaxa og 8 pasienter med Eliquis.

Indikasjonen for antikoagulasjonsbehandlingen var oppgitt for samtlige inkluderte pasienter. Den klart hyppigste indikasjonen behandling med antikoagulantia for å forebygge slag og systemisk embolisme som følge av atrieflimmer (n=39; 91 %). Disse pasientene hadde en CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skår på 4 (spredning 2-6).

*Tabell 3: Oversikt over kjønnsfordeling og indikasjon for pasientene behandlet med henholdsvis DOAK eller Marevan.*

|                    | DOAK, n | Marevan, n | Totalt, n |
|--------------------|---------|------------|-----------|
| <b>Kjønn</b>       |         |            |           |
| Menn               | 20      | 9          | 29        |
| Kvinner            | 12      | 2          | 14        |
| <b>Indikasjon</b>  |         |            |           |
| Atriflimmer        | 31      | 8          | 39        |
| Dyp venetrombose   | 1       | 0          | 1         |
| Lungeemboli        | 0       | 1          | 1         |
| Hjerteinfarkt      | 0       | 1          | 1         |
| Hjerteklaffprotese | 0       | 1          | 1         |

Figur 4 beskriver en sammenligning av aldersfordelingen blant de inkluderte pasientene behandlet med DOAK eller Marevan. Median alder i DOAK-gruppen var noe lavere enn for marevan-gruppen, henholdsvis 71 år (spredning 50-93) og 80 år (spredning 53-88), men forskjellen var ikke statistisk signifikant (p-verdi=0,155).



Figur 4: Pasientenes aldersfordeling for de som ble behandlet med DOAK(Xarelto, n=16, Eliquis, n=8 og Pradaxa, n=8) sammenlignet med de som ble behandlet med Marevan (n=11). Medianverdi i de respektive gruppene (Eliquis, M=median=75,5år, Marevan, M=80år, Pradaxa, M=70,5år, Xarelto, M=69år).

Tabell 4 viser antall registrerte legemidler i ulike aldersgrupper blant DOAK- og Marevanbrukere. De 43 pasientene som ble inkludert i studien brukte totalt 225 faste legemidler. Median antall legemidler i hele Marevangruppen var 4 (spredning 2-7). Tilsvarende median antall legemidler i DOAK-gruppen var 5 (spredning 2-19).

Tabell 4: Median antall registrerte faste legemidler for henholdsvis Marevan- og DOAK-brukere i ulike aldersgrupper.

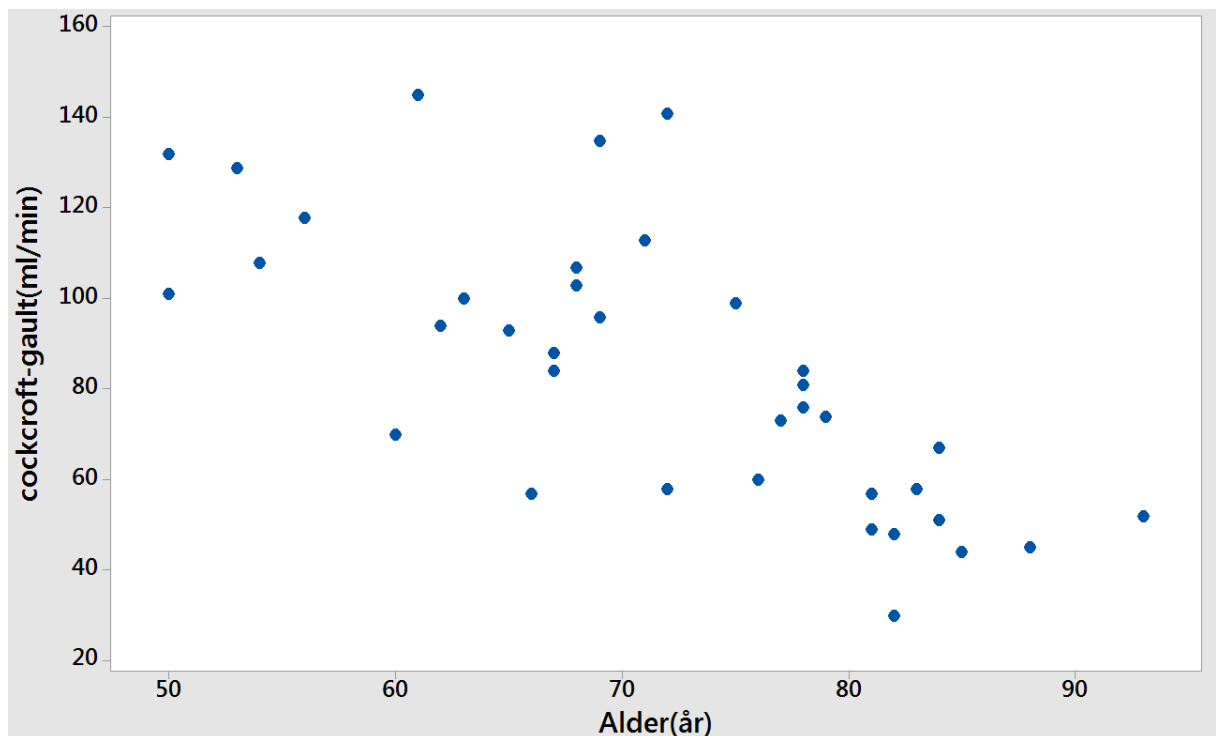
|                                  | Under 65 år | Over 65 år | Totalt, n |
|----------------------------------|-------------|------------|-----------|
| <b>Antall pasienter, Marevan</b> | <b>1</b>    | <b>10</b>  | <b>11</b> |
| Median antall legemidler         | 2           | 5          | 4         |
| <b>Antall pasienter, DOAK</b>    | <b>9</b>    | <b>23</b>  | <b>32</b> |
| Median antall legemidler         | 4           | 6          | 5         |

Fem pasienter (11 %) oppga å ha brukt en annen type antikoagulantia tidligere. Tre pasienter hadde byttet fra Marevan til DOAK. Årsaker oppgitt var dårligere compliance ved bruk av Marevan grunnet store svingninger i INR som resulterte i hyppige doseendringer av Marevan (n=2), og interaksjon med Marevan og andre legemidler (n=1). To pasienter byttet fra DOAK til DOAK. I begge tilfellene var dette fra Pradaxa til Xarelto, begrunnelsen for byttet var bedre compliance i begge tilfeller.

Median alder for de som hadde byttet fra DOAK til DOAK var 79,5 år. Tilsvarende for de pasientene som byttet fra Marevan til DOAK var 83 år.

### 3.1.1 Nyrefunksjon

Beregning av nyrefunksjon påviste at 12 av de inkluderte pasientene hadde nedsatt nyrefunksjon som vist i tabell 5. Figur 5 viser aldersfordelingen kombinert med nyrefunksjon. Figuren viser at det er samsvar med redusert nyrefunksjon og høy alder. Av de 12 pasientene som hadde nedsatt nyrefunksjon brukte seks pasienter en redusert dosering av DOAK.

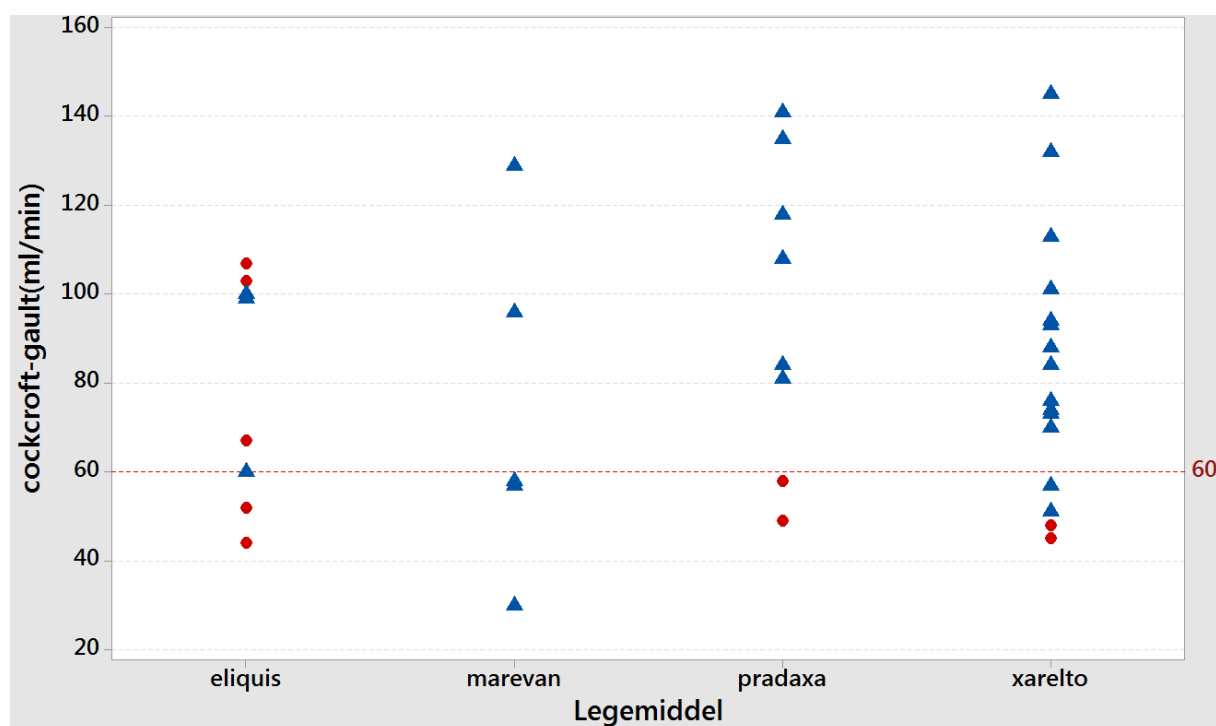


Figur 5: Sammenheng mellom alder og GFR( ved bruk av cockcroft-gault for å beregne nyrefunksjon) blant de inkluderte pasientene..

Tabell 5: Oversikt over nyrefunksjon til inkluderte pasienter. Cockcroft-Gault for estimat av GFR.

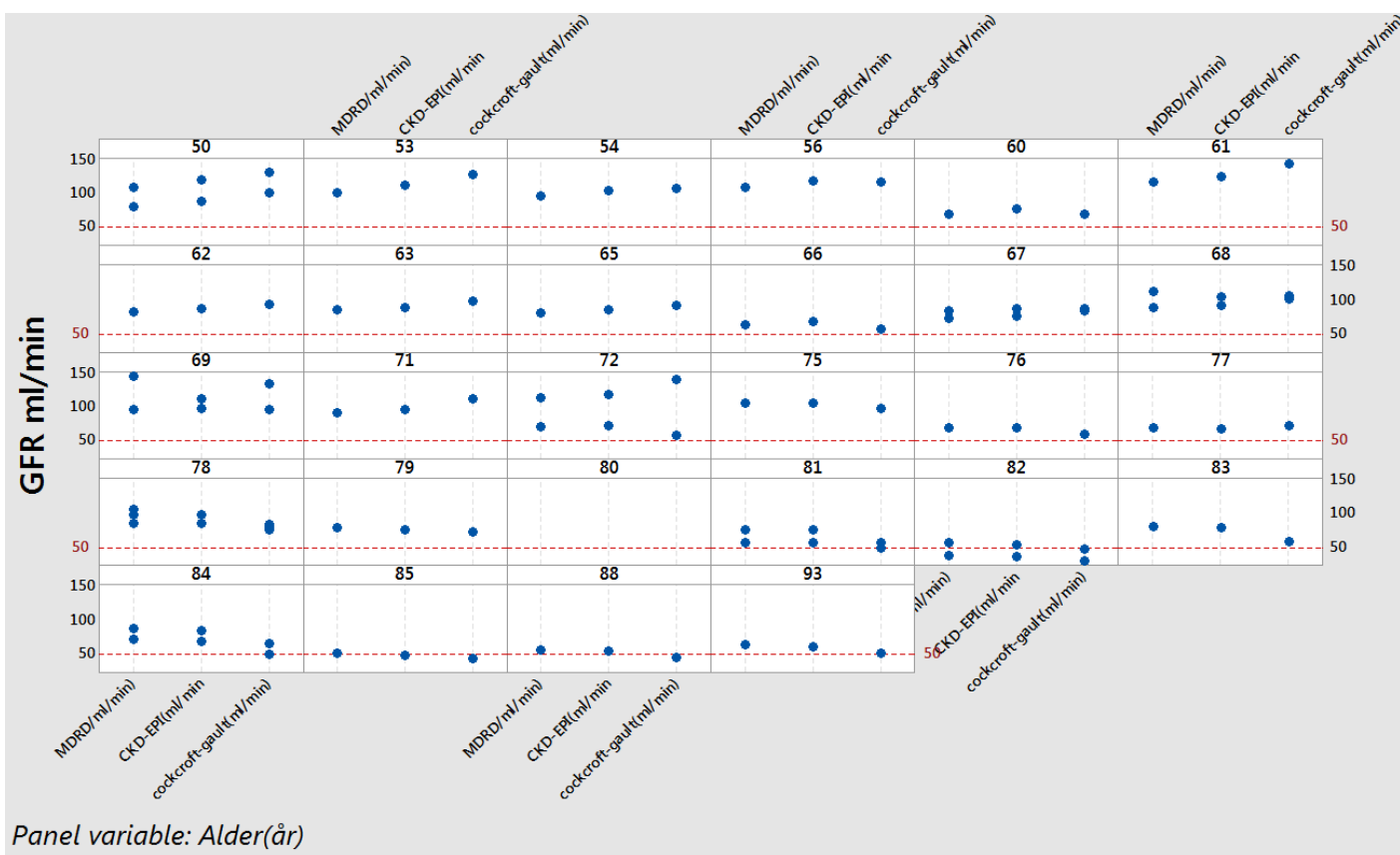
| Nyrefunksjon      | 30-59 år | 60-69 år | 70-79 år | 80-89 år | 90-99 år | Totalt, n |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|
| GFR > 60 ml/min,  | 5        | 10       | 9        | 1        |          | 25        |
| Moderat nedsatt   |          | 1        | 2        | 8        | 1        | 12        |
| GFR 30-59 ml/min, |          |          |          |          |          |           |
| Alvorlig nedsatt  |          |          |          |          |          |           |
| GFR < 30 ml/min,  |          |          |          |          |          |           |

Figur 6 viser en oversikt over sammenheng mellom nyrefunksjon og de ulike preparatene. Seks av de inkluderte pasientene med redusert nyrefunksjon brukte en tilpasset dosering. Nyrene er en viktig elimineringsvei for DOAK, og nyrefunksjon er derfor viktig i forhold til dosering og blødningsrisiko. Figur 7 viser variasjon i nyrefunksjon avhengig av hvilke formel man bruker for å estimere GFR. Studiene som har blitt gjennomført på DOAK har konsekvent brukt Cockcroft-Gault, og det er den som ligger til grunn for dosetilpasninger. Figur 7 viser at i enkelte tilfeller kan bruk av den ene eller andre formelen føre til at man skal tilpasse dosen i forhold til nyrefunksjon. Det er derfor ikke anbefalt å tilpasse en dose basert på en enkelt måling.



Figur 6: Sammenheng mellom nyrefunksjon og de ulike preparatene. Det mangler 6 målinger i marevan-gruppen. Rød sirkel indikerer at pasienten bruker en redusert dose for DOAK (2,5mg×2 for Eliquis, 110mg×2 for Pradaxa og 15mg for Xarelto).





**Figur 7:** Variasjon av nyrefunksjon i forhold til bruk av ulike formler for å estimere GFR. Cut-off 50 ml/min er markert med rød horisontal linje, siden mange DOAK har dosetilpasning under denne.

### 3.2 Forekomst av uoverensstemmelser og LRP

Det ble utført legemiddelsamstemming på samtlige av de 43 inkluderte pasientene. Det ble avdekket 14 uoverensstemmelser i forbindelse med legemiddelsamstemming. Følgende uoverensstemmelser ble avdekket:

- 5 tilfeller av naturlegemidler
- 6 tilfeller av sedativa/hypnotika (Imovane, Stilnoct)
- 3 tilfeller av sterke smertestillende/opioider ( Paralgin forte, Codaxol)

Ingen av de 14 uoverensstemmelsene ble vurdert til å være klinisk relevant, men ble notert i journal.

Det ble registrert et eller flere LRP for 21 av de 43 inkluderte pasientene ( 49%). Tabell 6 og tabell 7 viser at det ble registrert totalt 34 LRP. For 5 av totalt 11 pasienter som ble behandlet med Marevan ble det registrert 7 LRP (0,64 LRP per pasient), og for 16 av 32 pasienter som ble behandlet med DOAK ble det registrert 27 LRP (0,84 LRP per pasient).

**Tabell 6:** Forekomst av LRP for Marevan (n=7).

| <b>LRP-kategori</b>         | <b>Marevan, n</b> |
|-----------------------------|-------------------|
| <b>Dosering</b>             |                   |
| <b>For høy</b>              |                   |
| <b>For lav</b>              |                   |
| <b>Håndteringsproblemer</b> |                   |
| <b>Kontraindikasjon</b>     |                   |
| <b>Bivirkning</b>           |                   |
| <b>Interaksjon</b>          | 6                 |
| <b>Behov for/manglende</b>  | 1                 |
| <b>Monitorering</b>         |                   |
| <b>Totalt</b>               | 7                 |

For Marevan-gruppen var doseringen i henhold til god INR-kontroll (INR 2-3). Det var ingen av de inkluderte pasientene som opplevde bivirkninger av Marevan eller hadde håndteringsproblemer. Dosett vart brukt i de tilfeller det var vanskelig å åpne boksen med Marevan.

Det ble registrert 6 interaksjoner fordelt på 4 pasienter som brukte Marevan. For Marevan-gruppen tilsvarer det 0,5 interaksjoner per pasient. Legemiddelgruppene hyppigst involvert i interaksjoner med Marevan var Statiner (Atorvastatin, Lovastatin, n=3, 50%), antibiotika (Ciproxin, Bactrim, n=2, 33 %) og Paracetamol (n=1, 17%). Forholdsregler var tatt i 3 av tilfellene med tilpasning av marevandosen til INR 2-3. Lege må være obs på om pasienten seponerer eller bytter interagerende legemiddel.

En pasient som brukte Marevan ble foreslått hyppigere INR-kontroll. Pasienten hadde redusert nyrefunksjon, høy alder og svingninger i koagulasjonsmålingene (INR 1,7 – 3,1).

**Tabell 7:** Forekomst av LRP for DOAK (n=27)

| <b>LRP-kategori</b>         | <b>DOAK, n</b> |
|-----------------------------|----------------|
| <b>Dosering</b>             |                |
| <b>For høy</b>              | 1              |
| <b>For lav</b>              | 2              |
| <b>Håndteringsproblemer</b> | 6              |
| <b>Kontraindikasjon</b>     |                |
| <b>Bivirkning</b>           | 3              |
| <b>Interaksjon</b>          | 9              |
| <b>Behov for/manglende</b>  | 6              |
| <b>Monitorering</b>         |                |
| <b>Totalt</b>               | 27             |

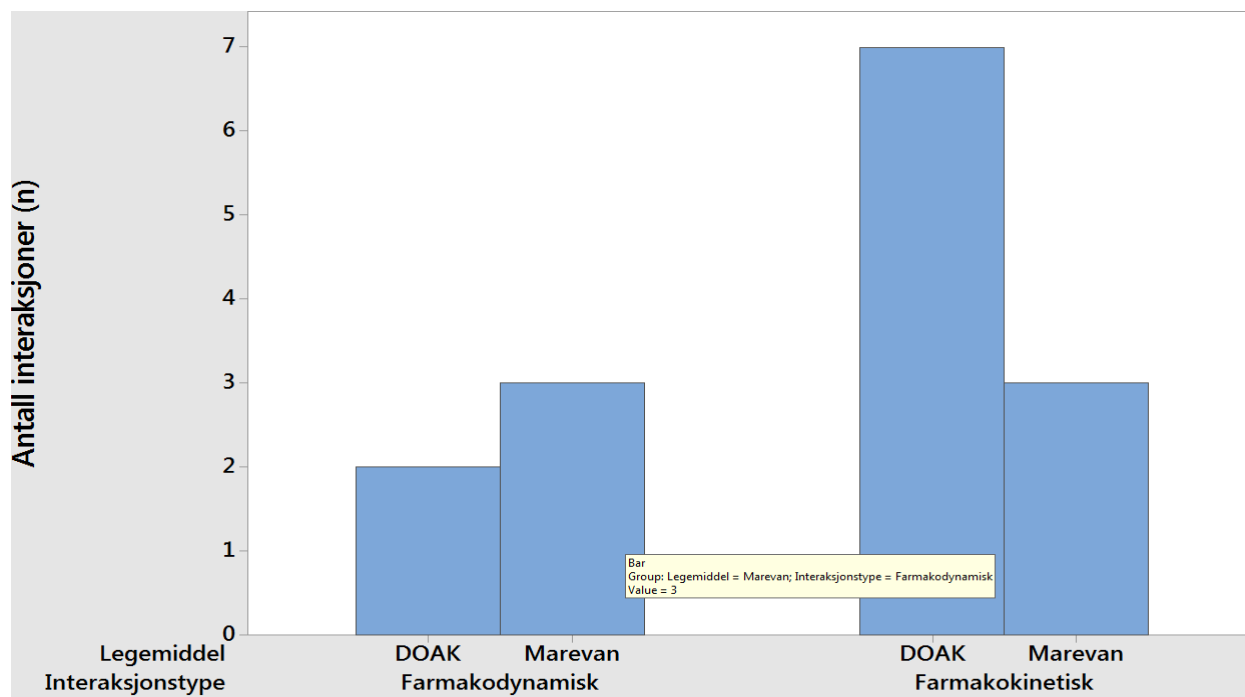
For tre av pasientene ble det avdekket en for høy (n=1) eller for lav (n=2) dosering. Pasienten som hadde for høy dosering brukte Xarelto 20 mg med en redusert nyrefunksjon (GFR<50 ml/min). Etter gjeldende anbefalinger i SPC og norske retningslinjer tilsier dette en dosereduksjon. Pasientene med for lav dosering brukte Eliquis 2,5 mg\*2. Indikasjon atriflimmer, normal nyrefunksjon, normal vekt og alder < 80 år tilsier etter gjeldende anbefalinger ingen dosereduksjon.

Det ble registrert seks pasienter med håndteringsproblemer, hvorav alle ble behandlet med DOAK. Fire av disse unnlot å ta Xarelto med mat, noe man ifølge SPC skal for å sikre optimal biotilgjenglighet. To av pasientene unnlot å oppbevare Pradaxa i originalpakningen. Pradaxa skal oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet, der finnes egne dosetter for Pradaxa om ønskelig. Det ble avdekket tre mulige bivirkninger ved samtale med pasient som kunne knyttes til antikoagulasjonsbehandlingen med DOAK. Sure oppstøt med Pradaxa (n=1) og epistaksis med Xarelto (n=2).

Det ble totalt påvist 15 interaksjoner hos 13 pasienter, hvorav 4 pasienter ble behandlet med Marevan og 9 pasienter med DOAK. For DOAK-gruppen var det 0,3 interaksjoner per pasient. Legemiddelgruppene hyppigst involvert i interaksjoner med DOAK var pgp-hemmere, statiner, selektive seretoninreopptakshemmere (SSRI) og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). For SSRI var escitalopram oftest involvert (n=2, 22%), pgp-hemmere var Verapamil (n=2, 22%) og Diltiazem (n=1, 11%) involvert, Atorvastatin (n=3, 33%) og for NSAID Ibuprofen (n=1, 11%). I ett av tilfellene var det tatt forholdsregel om dosereduksjon.

For seks av pasientene som brukte DOAK ble det registrert behov for/manglende monitorering. Alle tilfellene hadde redusert nyrefunksjon, høy alder og økt risiko for blødningstendenser. I ett av tilfellene for DOAK var det ikke målt nyrefunksjon på over ett år, noe som i retningslinjene skal gjøres hvert år og helst flere ganger årlig ved dårlig nyrefunksjon, høy alder og polyfarmasi.

Figur 8 viser fordelingen av legemiddelinteraksjoner etter interaksjonsmekanisme for Marevan og DOAK. Av de 6 interaksjonene relatert til Marevan, var halvparten en underliggende farmakodynamisk mekanisme. For DOAK hadde syv (78 %) en underliggende farmakokinetisk mekanisme, og 2 (22 %) en underliggende farmakodynamisk mekanisme.



Figur 8: Fordeling av de 15 interaksjonene etter farmakodynamiske- og farmakokinetisk mekanisme for Marevan og DOAK.

### 3.3 Håndtering av LRP

Tabell 8 viser at farmasøyt valgte å komme med innspill til lege på 23 av 34 avdekkede LRP (68 %), der 20 tilfeller var relatert til DOAK (87 %) og tre tilfeller til Marevan (13 %). Videre beskriver tabellen at av de 23 LRP som ble diskutert med lege, ble endringstiltak utført 13 tilfeller som en følge av farmasøytisk intervensjon (57 %). I seks av tilfellene ble forslag fra farmasøyt notert i journal (26 %), og for fire av tilfellene ble det ikke ansett som klinisk relevant (17 %).

**Tabell 8:** Utfall av farmasøytisk intervensjon (n=23) knyttet til type LRP for Marevan og DOAK

| Håndtering av LRP                               | Marevan, n | NOAK, n   | Totalt, n |
|---|------------|-----------|-----------|
| <b>Ant tilfeller totalt</b>                     | <b>7</b>   | <b>27</b> | <b>34</b> |
| <b>Ant tilfeller formidlet</b>                  | <b>3</b>   | <b>20</b> | <b>23</b> |
| <b>Lege enig - tiltak gjennomført</b>           |            |           | <b>13</b> |
| Dosering  | -          | <b>1</b>  |           |
| Håndteringsproblemer                            | -          | <b>2</b>  |           |
| Interaksjoner                                   | -          | <b>4</b>  |           |
| Monitorering                                    | <b>2</b>   | <b>4</b>  |           |
|   |            | -         |           |
|   |            | -         |           |
| <b>Notert i journal – tiltak uavklart</b>       |            |           | <b>6</b>  |
| Dosering  | -          | -         |           |
| Håndteringsproblemer                            | -          | -         |           |
| Interaksjoner                                   | <b>1</b>   | <b>3</b>  |           |
| Monitorering                                    | -          | <b>2</b>  |           |
| <b>Problemstilling ikke ansett som relevant</b> |            |           | <b>4</b>  |
| Interaksjon                                     | -          | <b>2</b>  |           |
| Monitorering                                    | -          | <b>1</b>  |           |
| Bivirkning                                      | -          | <b>1</b>  |           |

I LRP-kategorien «Dosering» ble forslaget fra farmasøyt tatt til følge. Doseringen var relatert til Xarelto og omfattet problemstilling rundt nyrefunksjon og dosering.

I LRP-kategorien «Håndteringsproblemer» ble alle forslag fra farmasøyt tatt til følge. Begge tilfellene var relatert til DOAK. Det ene tilfellet var Xarelto kombinert med mat og det andre tilfellet var oppbevaring av Pradaxa i originalpakningen.

Av totalt 6 LRP relatert til interaksjoner med Marevan, ble ett tilfelle tatt opp med lege. Ingen intervensjon ble gjort i det aktuelle tilfellet, men ble notert i journal. Interaksjonen med Marevan var knyttet til antibiotika og redusert nyrefunksjon. For interaksjoner relatert til DOAK ble det i fire av ni tilfeller gjort endringer i legemiddelregimet grunnet farmasøytisk intervensjon. Alle tilfellene omhandlet interaksjoner som kunne øke blødningsrisikoen til pasientene. De interagerende substansene var SSRI, p-gp hemmer, NSAID og grapefrukt. Tre tilfeller ble notert i journal og observert. Alle tre tilfellene var relatert til redusert nyrefunksjon og kombinasjon av DOAK med statin og p-gp hemmer. To tilfeller med DOAK ble ikke ansett som klinisk relevant siden pasientene allerede ble behandlet med redusert dose.

## 4 Diskusjon

Denne studien er så vidt kjent den første i Norge som har kartlagt og sammenlignet LRP knyttet til bruk av Marevan og DOAK blant pasienter i primærhelsen, samt identifisert og håndtert LRP knyttet til antikoagulasjonsbehandlingen. Studien viste ingen signifikant forskjell i antall LRP hos pasienter som brukte Marevan eller DOAK. Dette kan trolig skyldes færre inkluderte marevanpasienter, og at potensielle LRP knyttet til Marevan ikke ble registrert dersom INR var godt regulert. Antall LRP per pasient for DOAK hadde vært lavere om forslag til monitorering ikke hadde blitt brukt. Monitorering av DOAK er aktuelt for enkelte pasienter og ble derfor registrert i denne studien [4, 5].

Ca 30 % av de inkluderte pasientene hadde redusert nyrefunksjon. Eliminering via nyrene er sentralt for DOAK, derfor er estimering av nyrefunksjon viktig. Kreatinin i serum blir oftest brukt for å estimere nyrefunksjon, men i enkelte tilfeller bør man supplere med cystatin c for et mer nøyaktig resultat. Tilfeller det vil være aktuelt med cystatin c er spesielt hos eldre pasienter og overvektige pasienter siden kreatinin er relatert til muskelmasse [51]. Valg av formel for å estimere nyrefunksjon kan resultere i ulik dosering for DOAK. Det er derfor viktig å kjenne til begrensningene ved de ulike formlene, og i enkelte tilfeller foreta monitorering av serumkonsentrasjon [52-54]. For pasienter med redusert nyrefunksjon som ble behandlet med DOAK brukte nesten 70 % en redusert dose. Dette viser at det er fokus på betydningen av nyrefunksjon i forhold til dosering av DOAK.

Median alder til inkluderte pasienter som brukte DOAK i denne studien var 71 år sammenlignet med 80 år for marevanpasientene. 55 % av marevanpasientene var 80 år eller eldre, tilsvarende andel for DOAK var 25 %. Tall hentet fra Reseptregisteret fra 2014 viser at andelen over 80 år er 38 % for Marevan og 29 % for DOAK. Dette avviket i alderssammensetning kan trolig skyldes seleksjon av yngre, mer helsebevisste personer med økonomi til å benytte seg av en privat helsetjeneste (Volvat Medisinske Senter). Dette betyr at data fra denne studien ikke nødvendigvis reflekterer grad av LRP-eksponering hos Marevan- og DOAK-pasienter generelt i primærhelsetjenesten.

Det var en klar overvekt av pasienter som brukte DOAK (74 %) i forhold til Marevan (26 %). Selv om det var forskjell i alderssammensetning mellom de to gruppene så var median antall legemidler omtrent det samme for DOAK og Marevan, henholdsvis 5 og 4.

26 % av de inkluderte pasientene ble behandlet med Marevan, noe som er vesentlig lavere enn andelen som hentet ut resept på Marevan, sammenlignet med DOAK i 2014. Tall fra Reseptregisteret viser at Marevan hadde 75 % av alle brukere i 2013 mot 63 % i 2014. Denne nedgangen i antall marevanbrukere bekrefter økt bytt fra Marevan til DOAK. Økt bruk av DOAK kommer mest sannsynlig som følge av at samtlige fikk utvidet forhåndsgodkjent refusjon til å omfatte pasienter med atrieflimmer i 2013 og per januar 2015 har alle fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon for behandling og forebygging av residiverende dyp venetrombose og lungeembolisme. Tall fra Reseptregisteret for 2013 og 2014 viser at andelen brukere av Marevan og DOAK både over og under 80 år er tilnærmet det samme. Det betyr at økningen av antall pasienter som bruker DOAK er jevnt fordelt over alle aldersgrupper. Bruksmønsteret i denne studien, som ble gjennomført i andre halvdel av 2014 og første del av 2015, gjenspeiler derfor ikke 2014-tallene fra Reseptregisteret. Dette kan skyldes at pasientpopulasjonen som blir behandlet på Volvat ikke nødvendigvis representerer gjennomsnittet av pasienter som benytter seg av primærhelsetjenester. En spekulasjon er at pasienter med økonomi til å benytte seg av en privat helsetjeneste foretrekker, og i større grad tilbys det nyeste innen antikoagulasjonsbehandling. Det bør også påpekes at denne studien baserer seg på et begrenset antall pasienter.

Det ble utført legemiddelsamstemming og legemiddelgjennomgang på samtlige av de 43 inkluderte pasientene. Det ble avdekket i alt 14 uoverensstemmelser mellom journalført medisinalliste ved Volvat og den faktiske legemiddelbruken til pasientene. En samstemt legemiddelliste er helt nødvendig for å kunne gjøre en vurdering av potensielle og aktuelle LRP. Dette er et fokusområde som bør belyses mer siden mange ofte benytter flere leger og bruk av helsekost er økende. Pasienter unnlater å opplyse om bruk av enkelte medikamenter enten for de mener det ikke er relevant eller at det er helsekost eller naturlegemidler som på ingen måte kan interagere med behandlingen. I denne studien var det bruk av naturlegemidler, sedativa og sterke smertestillende som var mest brukt. Ingen av uoverensstemmelsene ble regnet som klinisk relevante, men ble registrert i journalen siden de potensielt kan bli det ved endring i legemiddelregimet.



Det ble registrert et eller flere LRP for 21 av de 43 inkluderte pasientene (49 %).

Legemiddelgjennomgangene i studien viste at det ikke var flere LRP per pasient for pasientene som brukte Marevan (0,64) i forhold til DOAK-brukerne (0,84). Mye av grunnen til at DOAK har 0,84 LRP per pasient skyldes manglende klinisk erfaring, spesielt for enkelte pasientgrupper som var dårlig representert i de store kliniske studiene for DOAK (*høy alder, dårlig nyrefunksjon, bruk av interagerende legemidler, etterlevelse, under/overvek*) [38].

Flere LRP hos pasienter som brukte DOAK omhandlet behov for/manglende monitorering. Rutinemessig monitorering av antiokoagulasjonsgrad er foreløpig ikke ansett som nødvendig for DOAK. DOAK har dokumentert effekt og sikkerhet i store harde endepunkt-studier uten monitorering [28-30]. Likevel kan det hos enkelte pasienter med risikofaktorer for dårlig effekt eller blødningsbivirkning være aktuelt å monitorere antikoagulasjonseffekten.

Pasientene i studien som ble satt i denne LRP-kategorien (*monitorering*) hadde ofte høy alder kombinert med polyfarmasi, interagerende legemidler og redusert nyrefunksjon.

Farmakokinetikk fra de store kliniske studiene har vist store interindividuelle forskjeller i legemiddelkonsentrasjoner av DOAK både hos friske pasienter og pasienter med redusert nyrefunksjon [4, 5]. Uten monitorering av DOAK i enkelte tilfeller som beskrevet under kan pasienter blir utsatt for suboptimal antikoagulasjon under behandling. Enkelte pasientgrupper kan være tjent med monitorering, dette vil typisk være gamle pasienter med polyfarmasi og komorbiditet, pasienter med redusert nyrefunksjon, genetisk polymorfisme som påvirker metaboliserende enzymer og generelt pasienter som bruker interagerende legemidler [55]. Fordelen med DOAK er at når man først har optimalisert doseringen på bakgrunn av serumkonsentrasjon så kan denne doseringen vedlikeholdes over lang tid uten monitorering, så sant nyrefunksjonen er stabil.

Det er kjent at Marevan har en rekke interaksjoner både med mat, alkohol og legemidler. I studien har Marevan flere interaksjoner per pasient (0,55) i forhold til DOAK (0,3). Andelen interaksjoner per pasient kunne vært høyere for Marevan, men interaksjoner som var tatt høyde for med dosetilpasning slik at INR var i terapeutisk område ble ikke klassifisert som et LRP i denne studien. Legemiddelgruppene hyppigst involvert i interaksjoner med Marevan var statiner, paracetamol og antibiotika. Bruken av disse legemidlene øker med alderen og brukes ofte i kombinasjon med Marevan. Marevan-brukere er ofte høye i alder og derfor utsatt for disse interaksjonene. Både Paracetamol og antibiotika er behovslegemidler som brukes over en kortere eller lengre periode, men forholdsregler bør tas uavhengig av behandlingens lengde.

Legemiddelgruppene hyppigst involvert i interaksjoner med DOAK var ppg- hemmere, statiner, selektive seretoninreopptakshemmere (SSRI) og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs). Forholdsregler ved disse interaksjonene er vanskelig å ta uten monitorering. For Marevan kan farmakokinetiske interaksjoner dosetilpasses ved bruk av INR-måling. SSRI og NSAIDs vil uansett ikke gi utslag på serummålinger siden de er farmakodynamiske interaksjoner, og bør brukes med forsiktighet i kombinasjon med DOAK og Marevan.

Flere studier er gjort i Norge der kliniske farmasøyter har identifisert LRP blant pasienter innlagt på sykehus [56, 57], men det er ikke gjort studier utenfor sykehus som spesifikt har fokusert på antikoagulasjonsbehandling. I en studie gjennomført av *Blix et al*, som inkluderte over 800 pasienter, ble det observert 2,1 LRP per pasient [49]. Dette er høyere sammenlignet med denne studien både for DOAK- og Marevan-pasientene. Denne studien fokuserte kun på LRP knyttet til antikoagulasjonsbehandlingen, og et lavere antall LRP per pasient er derfor et forventet funn.

En nyere studie fra 2014 av Solveig Vist [58] undersøkte «Bruk av perorale antikoagulantia og legemiddelrelaterte problemer knyttet til dette blant pasienter ved Lovisenberg Diakonale Sykehus». Der ble det registrert et eller flere LRP hos 72 % (1,52 LRP per pasient for Marevan og 0,72 for DOAK) av de inkluderte pasientene mot 49 % i denne studien. Studien til Solveig Vist viste en signifikant lavere forekomst av LRP blant pasienter som ble behandlet med NOAK sammenlignet med Marevan. Dette kan trolig skyldes en signifikant forskjell i antall legemiddelinteraksjoner med Marevan sammenlignet med NOAK. I hennes studie var det 1,4 interaksjoner per pasient i marevangruppen mot 0,5 interaksjoner per pasient for denne studien. Interaksjoner med Marevan utgjorde 62,5 % av alle LRP som ble registrert i studien mot 18 % for denne studien. Det kan være mange årsaker til denne forskjellen. Solveig sin studie hadde flere pasienter som brukte Marevan(25 v.11) sammenlignet med denne studien og hun gjennomførte sin studie ved et sykehus, der pasientene generelt er eldre, sykere og bruker flere legemidler samtidig, noe som øker sjansene for interaksjoner.

En lignende studie [59] gjennomført ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål av Anne Fjørkenstad viste de samme trekkene som studien til Solveig Vist. Der ble det registrert et eller flere LRP hos 70 % av de inkluderte pasientene med litt flere LRP per pasient hos pasienter som brukte Marevan (1,42 Marevan vs 1,04 DOAK). Også i denne studien utgjorde interaksjoner med Marevan majoriteten av alle LRP som ble registrert (56 %). Det var lavere forekomst av LRP blant pasienter som ble behandlet med DOAK sammenlignet med marevanpasienter, men ikke signifikant. Derimot var det også i denne studien som i Solveig Vist sin, en signifikant høyere forekomst av legemiddelinteraksjoner for Marevan enn DOAK. Begge studiene hadde flere marevanpasienter enn i denne studien, og det kan være noe av forklaringen på forskjellene. Pasientpopulasjonen i et sykehus sammenlignet med primærhelsen er nok forskjellig på mange måter og vil nok gi utslag i flere interaksjoner med Marevan. Interaksjoner som var dosetilpasset slik INR var innenfor terapeutisk området ble ikke registrert som et LRP i denne studien. Om dette ble gjort i begge studiene som ble gjennomført på sykehus kommer ikke klart frem og kan ha bidratt til forskjellene mellom studiene.

Det ble registrert seks pasienter med håndteringsproblemer, hvorav alle ble behandlet med DOAK. Fire av pasientene unnlot å ta Xarelto med mat, noe man ifølge SPC skal for å sikre optimal biotilgjengelighet. To av pasientene unnlot å oppbevare Pradaxa i originalpakningen. Pradaxa skal oppbevares i originalpakning for å beskytte mot fuktighet. Det er spesielt viktig for DOAK med god etterlevelse siden den korte halveringstiden kan gi terapisivikt ved uteblitt dose, eller økt risiko for blødning om pasienten inntar mer legemiddel enn forskrevet. Ved oppstart er det derfor viktig med god informasjon fra lege eller apotek, uavhengig av preparat.

I denne studien hadde ca 10 % av pasientene brukt en annen type antikoagulantia tidligere. Av disse hadde 60 % byttet fra Marevan til DOAK. Dette er i tråd med det man fant i en dansk studie utført av Pottegård et al [60]. De undersøkte DOAK- og Marevanbruk blant 20 000 pasienter med atrieflimmer over en to-årsperiode. Årsaker oppgitt i denne studien for bytte fra Marevan til DOAK var dårlig etterlevelse grunnet store svingninger i INR som resulterte i hyppig doseendring av Marevan. Etterlevelse er enda viktigere ved bruk av DOAK enn med Marevan, derfor vil et bytte mest sannsynlig ikke bedre etterlevelsen, men i større grad føre til at pasienten ikke får optimal antikoagulasjonsbehandling. Man må uansett finne årsaken til den dårlige etterlevelsen, før man eventuelt bytter behandling [61].

Mangel på rutinemessig monitorering av DOAK kan muligens bidra til at etterlevelsen blir dårligere, spesielt for pasienter som har dårlig etterlevelse med Marevan fra tidligere [62]. Dårlig etterlevelse var også grunnen til at to pasienter byttet fra Pradaxa, som har dosering to ganger daglig, til Xarelto som bare har en gang daglig. En stor studie [63] med nesten 11 000 pasienter med atrieflimmer viste at etterlevelsen var signifikant bedre med dosering en gang daglig. Med en lavere dosefrekvens vil etterlevelsen bli bedre enn dosering to ganger daglig om man prosentvis måler antall doser inntatt. Det man ikke tar høyde for er terapeutisk effekt om man glemmer eller tar dobbel dose. Konsekvensene er større ved dårlig etterlevelse for dosering en gang daglig kontra to ganger daglig. For DOAK er det Pradaxa og Eliquis som har dosering to ganger daglig og vil kanskje være et bedre alternativ for pasienter som ikke har optimal etterlevelse.

Nærmere 70 % av LRP påvist av farmasøyt i denne studien, ble formidlet videre til forskrivende lege med håndteringsforslag relatert til DOAK (87 %) og Marevan (13 %). Både for DOAK og Marevan var kategoriene det hyppigst ble gitt innspill på «interaksjoner» og «behov for/manglende monitorering». I 57 % av tilfellene ble endringstiltak utført som en følge av farmasøytisk intervensjon. Dette er i samsvar med lignende studier som er gjennomført på sykehus i Norge [58, 59]. Der var graden av forskrivningsendring som følge av farmasøytens formidling på 50 % og 58 %. Dette viser at graden av aksept for forskrivningsendring er tilnærmet det samme i sykehus som i primærhelsen. Det ble gjort flere endringer i forskrivningen hos pasienter som ble behandlet med DOAK sammenlignet med Marevan. Dette er som forventet siden det var flere LRP knyttet til DOAK som ble formidlet videre til lege.

En begrensning i denne studien er at den inkluderte pasienter som ble behandlet ved en privat helsetjeneste og dermed ikke nødvendigvis reflekterer primærhelsetjenesten som helhet. Studien viste derimot forskjeller fra lignende studier som ble gjennomført ved sykehus. Forskjellene er nok enda større fra sykehus og til den generelle primærhelsen, men en større nasjonal studie må til for å kunne bekrefte dette.

En annen begrensning er at kommunikasjonen mellom farmasøyt og behandlende lege ofte ble kommunisert skriftlig, strenge tidsrammer sørget for dette. Studien ble gjennomført slik at man brukte minst mulig tid for behandlende lege. Bedre og mer fullstendig kommunikasjon mellom lege og farmasøyt kunne ha avdekket flere LRP knyttet til pasientbehandlingen.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-skår ble beregnet for å undersøke om behandlingsindikasjon for antikoagulantia var oppfylt blant de inkluderte pasientene. HAS-BLED, som er en risikoskår for blødning, ble ikke registrert. Dette er en svakhet ved studien siden høy HAS-BLED-skår betyr økt blødningsfare, med behov for nøye monitorering, men en høy skår utelukker ikke antikoagulasjonsbehandling siden risiko for hjerneslag ofte er høyere enn risiko for blødning [64].

## **Konklusjon**

I denne primærhelsetudien var det et flertall av pasienter som ble behandlet med DOAK sammenlignet med Marevan. Median alder for Marevan-pasientene var noe høyere sammenlignet med DOAK-pasientene. Dette kan indikere at DOAK i større grad foretrekkes blant yngre pasienter, mens Marevan benyttes hyppigere hos de eldre pasientene. Høyere morbiditet, dårligere organfunksjon og større behov for monitorering, samt mer klinisk erfaring kan være grunnen til at Marevan foretrekkes blant eldre pasienter.

Studien viste at det var en relativt lik fordeling i forekomst av LRP blant pasienter som ble behandlet med DOAK og Marevan. Dette skyldes trolig at det var færre inkluderte Marevan-pasienter sammenlignet med DOAK-pasienter, og at interaksjoner som var tatt høyde for med dosetilpasning slik at INR var i terapeutisk område ikke ble klassifisert som et LRP i denne studien. Uansett viser studien at behandling med DOAK kanskje krever mer oppfølging enn først antatt, spesielt for enkelte pasientgrupper.

Videre ble det i studien observert høyere grad av endringstiltak som følge av avdekkede LRP for DOAK sammenlignet med Marevan. Dette som følge av at farmasøyt formidlet flere LRP knyttet til DOAK.

## Litteraturliste

1. Reikvam, Å., *Er warfarinæraen over?* Tidsskr Nor Lægefor, 2012. **132:2583**.
2. Savelieva, I. and A.J. Camm, *Practical considerations for using novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation*. Clin Cardiol, 2014. **37(1)**: p. 32-47.
3. Heidbuchel, H., et al., *European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation*. Vol. 15. 2013. 625-651.
4. Ten Cate, H., *New oral anticoagulants: discussion on monitoring and adherence should start now!* Thromb J, 2013. **11(1)**: p. 8.
5. Gong, I.Y. and R.B. Kim, *Importance of Pharmacokinetic Profile and Variability as Determinants of Dose and Response to Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban*. Canadian Journal of Cardiology, 2013. **29(7, Supplement)**: p. S24-S33.
6. Freyburger, G., et al., *Coagulation parameters in patients receiving dabigatran etexilate or rivaroxaban: two observational studies in patients undergoing total hip or total knee replacement*. Thromb Res, 2011. **127(5)**: p. 457-65.
7. Samama, M.M., et al., *Measurement of dabigatran and rivaroxaban in primary prevention of venous thromboembolism in 106 patients, who have undergone major orthopedic surgery: an observational study*. J Thromb Thrombolysis, 2013. **35(2)**: p. 140-6.
8. Stangier, J., *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate*. Clin Pharmacokinet, 2008. **47(5)**: p. 285-95.
9. Mueck, W., S. Schwerts, and J. Stampfuss, *Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring*. Thromb J, 2013. **11(1)**: p. 10.
10. Legemiddelverket. *Pradaxa 150 mg*. 2015 [cited 2015 23.mars]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf).
11. Legemiddelverket. *Xarelto 20 mg*. 2015 [cited 2015 23.mars]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf).
12. Legemiddelverket. *Eliquis 5 mg*. 2015 [cited 2015 23.mars]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002148/WC500107728.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf).
13. Aamodt, A.H., et al, *Atrieflimmer og hjerneslag*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2013. **133(1453 – 7)**.
14. Apostolakis, S., et al., *Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score*. Chest, 2013. **144(5)**: p. 1555-63.
15. Gallego, P., et al., *SAME-TT2R2 score, time in therapeutic range, and outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation*. Am J Med, 2014. **127(11)**: p. 1083-8.
16. Reikvam, A., P.M., Sandset. *Warfarinbehandling i praksis Tryggere antikoagulasjon*. 2010 [cited 2015 20.april]; Available from: <http://legeforeningen.no/PageFiles/25973/Warfarinbehandling%20i%20praksis.pdf>.
17. Legemiddelhandbok, N. *Warfarin*. 2014 [cited 2015 18.mars]; Available from: <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/50494/?ids=372876#i372876>.
18. Couris, R., et al., *Dietary vitamin K variability affects International Normalized Ratio (INR) coagulation indices*. Int J Vitam Nutr Res, 2006. **76(2)**: p. 65-74.

19. Wittkowsky, A.K., *Warfarin and other coumarin derivatives: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interactions*. Semin Vasc Med, 2003. **3**(3): p. 221-30.
20. Greenblatt, D.J. and L.L. von Moltke, *Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods*. J Clin Pharmacol, 2005. **45**(2): p. 127-32.
21. Demirkan, K., et al., *Response to warfarin and other oral anticoagulants: effects of disease states*. South Med J, 2000. **93**(5): p. 448-54; quiz 455.
22. Hawk, T.L. and D.E. Havrda, *Effect of stress on international normalized ratio during warfarin therapy*. Ann Pharmacother, 2002. **36**(4): p. 617-20.
23. Shendre, A., et al., *Influence of regular physical activity on warfarin dose and risk of hemorrhagic complications*. Pharmacotherapy, 2014. **34**(6): p. 545-54.
24. Sandset, P.M., W. Ghanima, L. Dalbak, et al., *informasjon om warfarin og de nye perorale antikoagulasjonsmidlene dagbigatran, rivaroksaban og apixaban*. 2014.
25. Ghanima, W., D. Atar, and P.M. Sandset, *Nye perorale antikoagulasjonsmidler - en oversikt*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2013. **133**(18): p. 1940-5.
26. Stollberger, C. and J. Finsterer, *Relevance of P-glycoprotein in stroke prevention with dabigatran, rivaroxaban, and apixaban*. Herz, 2015.
27. Legemiddelverket. *Marevan 2,5 mg*. 2015 [cited 2015 23.mars]; Available from: <http://slv.no/layouts/Preparatomtaler/Spc/0000-04456.pdf>.
28. Granger, C.B., et al., *Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(11): p. 981-992.
29. Patel, M.R., et al., *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med, 2011. **365**(10): p. 883-91.
30. Connolly, S.J., et al., *Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(12): p. 1139-1151.
31. Eriksson, B.I., et al., *Oral dabigatran versus enoxaparin for thromboprophylaxis after primary total hip arthroplasty (RE-NOVATE II\*)*. A randomised, double-blind, non-inferiority trial. Thromb Haemost, 2011. **105**(4): p. 721-9.
32. Turpie, A.G., et al., *Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial*. Lancet, 2009. **373**(9676): p. 1673-80.
33. Lassen, M.R., et al., *Apixaban or enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement*. N Engl J Med, 2009. **361**(6): p. 594-604.
34. Schulman, S., et al., *Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2009. **361**(24): p. 2342-52.
35. Bauersachs, R., et al., *Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2010. **363**(26): p. 2499-510.
36. Agnelli, G., et al., *Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism*. N Engl J Med, 2013. **368**(8): p. 699-708.
37. Mega, J.L., et al., *Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome*. N Engl J Med, 2012. **366**(1): p. 9-19.
38. Vilchez, J.A., P. Gallego, and G.Y. Lip, *Safety of new oral anticoagulant drugs: a perspective*. Ther Adv Drug Saf, 2014. **5**(1): p. 8-20.
39. Molteni, M. and C. Cimminiello, *Warfarin and atrial fibrillation: from ideal to real the warfarin affaire*. Thromb J, 2014. **12**(1): p. 5.
40. Bivirkningsrapport. *Seksjon for legemiddelovervåkning*. 2013 [cited 2015 20.Februar]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Bivirkninger/Lists/PageAttachments/Bivirkningsrapport-for-2013-%E2%80%93-hva-kan-vi-1%C3%A6re/NO/Bivirkningsrapport%202013.pdf>.



41. Legemiddelverket. [cited 2015 20.mars]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Arkiv/Sider/Pradaxa-\(dabigatran\)-og-Xarelto-\(rivaroksaban\)---utvidet-refusjon-fra-1.-januar.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Arkiv/Sider/Pradaxa-(dabigatran)-og-Xarelto-(rivaroksaban)---utvidet-refusjon-fra-1.-januar.aspx).
42. Legemiddelverket. *Xarelto DVT/LE*. [cited 2015 20.mars]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Sider/Xarelto-%28rivaroksaban%29-15mg-og-20mg---utvidet-refusjon-fra-15.-januar-2013.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Xarelto-%28rivaroksaban%29-15mg-og-20mg---utvidet-refusjon-fra-15.-januar-2013.aspx).
43. DVT/LE, P. [cited 2015 25.mars]; Available from: [http://touchtoconnect.no/public/pradaxar\\_nettside/veiledning\\_i\\_riktig\\_bruk\\_av\\_pradaxar/refusjon/](http://touchtoconnect.no/public/pradaxar_nettside/veiledning_i_riktig_bruk_av_pradaxar/refusjon/).
44. Legemiddelverket. *Eliquis-atrifleflimmer*. [cited 2015 23.mars]; Available from: [http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa\\_resept\\_og\\_pris/Sider/Eliquis---utvidet-refusjon-fra-15.-juli.aspx](http://www.legemiddelverket.no/Nyheter/Blaa_resept_og_pris/Sider/Eliquis---utvidet-refusjon-fra-15.-juli.aspx).
45. DVT/LE, E. [cited 2015 25.mars]; Available from: <http://www.eliquis.no/nb/eliquis-indikasjoner-og-effekt/eliquis-ved-behandling-av-dyp-venetrombose-og-lungeemboli>.
46. Ruths, S., K.K. Viktil, and H.S.Blix, *Klassifisering av LRP*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2007. **127**(23): p. 3073-6.
47. Søndergaard, B., et al, *Kortlægning af lægemiddelrelaterede problemer*. Pharmakon, 2006: p. 19.
48. Thomsen, L.A., et al., *Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care*. Ann Pharmacother, 2007. **41**(9): p. 1411-26.
49. Viktil, K.K. and H.S. Blix, *The impact of clinical pharmacists on drug-related problems and clinical outcomes*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2008. **102**(3): p. 275-80.
50. Vandvik, P., A. Kristiansen, L. Brandt, E. Berge, A. Dahm, S. Halvorsen , et al. *Retningslinjer for antitrombotisk behandling og profylakse*. 2013 [cited 2015 23.mars]; Available from: <http://www.magicapp.org/app#/guidelines>.
51. Fürst.Medisinske.Laboratorium. *nyrefunksjon*. 2015 [cited 2015 10.mai]; Available from: <http://www.furst.no/analyse-og-klinikk/kliniske-problemstillinger/nyrefunksjon/>.
52. Nyman, H.A., et al., *Comparative evaluation of the Cockcroft-Gault Equation and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equation for drug dosing: an opinion of the Nephrology Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy*. Pharmacotherapy, 2011. **31**(11): p. 1130-44.
53. Livio, F., J. Biollaz, and M. Burnier, *[Renal function estimation by MDRD equation: interest and limitations for drug dosing]*. Rev Med Suisse, 2008. **4**(181): p. 2596-600.
54. Hudson, J.Q. and H.A. Nyman, *Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic kidney disease patient*. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011. **20**(5): p. 482-91.
55. Chin, P.K., *Which patients may benefit from dose adjustment of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants?* Semin Thromb Hemost, 2015. **41**(2): p. 195-207.
56. Pretsch, P., S. Hertenberg, and S. Humerfelt, , *Klinisk farmasøyt forbedrer legemiddelbruken i sykehus*. Tidsskr Nor Lægeforen, 2004. **124**(15): p. 1923-5.
57. Blix, H.S., et al, *The majority of hospitalised patients have drug-related problems: results from a prospective study in general hospitals*. Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(9): p. 651-8.
58. Vist, S., *Bruk av perorale antikoagulantia og legemiddelrelaterte problemer knyttet til dette blant pasienter ved Lovisenberg Diakonale Sykehus*, in *Farmasøytisk institutt - Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet*. 2015, Universitetet i Oslo. p. 53.

59. Fjørkenstad, A., *Bruk av perorale antikoagulantia og legemiddelrelaterte problemer knyttet til dette blant pasienter ved Oslo universitetssykehus, Ullevål*, in *Farmasøytisk institutt - Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet*. 2015, UNIVERSITETET I OSLO. p. 51.
60. Pottgard, A., et al., *Dynamics of vitamin K antagonist and new oral anticoagulants use in atrial fibrillation: a Danish drug utilization study*. *J Thromb Haemost*, 2014. **12**(9): p. 1413-8.
61. Vrijens, B. and H. Heidbuchel, *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence*. *Europace*, 2015. **17**(4): p. 514-523.
62. Pengo, V., et al., *Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. A consensus document of the Italian Federation of Thrombosis Centers (FCSA)*. *Thromb Haemost*, 2011. **106**(5): p. 868-76.
63. Laliberte, F., et al., *Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients*. *Adv Ther*, 2012. **29**(8): p. 675-90.
64. Alberts, M.J., J.W. Eikelboom, and G.J. Hankey, *Antithrombotic therapy for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation*. *Lancet Neurol*, 2012. **11**(12): p. 1066-81.

## Vedlegg

### Appendiks I – CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> VASc - skår

| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc | Kliniske karakteristika   | Poengskår |
|---------------------------------------|---|-----------|
| C                                     | Hjertesvikt (svekket venstre ventrikel-funksjon, ejeksjonsfraksjon ≤ 40 %)  | 1         |
| H                                     | Hypertensjon  | 1         |
| A <sub>2</sub>                        | Alder ≥ 75  | 2         |
| D                                     | Alder 65-74   | 1         |
| S <sub>2</sub>                        | Diabetes mellitus   | 1         |
| V                                     | Hjerneinfarkt/TIA <sup>1</sup>  | 2         |
| A                                     | Vaskulær sykdom (tidligere hjerteinfarkt, perifer karsykdom, plakk i aorta) | 1         |
| S <sub>c</sub>                        | Kjønnskategori: Kvinner   | 1         |
| Maksimal skår                         |   | 9         |

<sup>1</sup>TIA=Transitorisk iskemisk anfall

Skår ≥ 2: antikoagulasjonsbehandling anbefalt

Skår=1: individuell vurdering. Kvinner < 65 år uten andre risikofaktorer for hjerneinfarkt som får 1 poeng pga. hunnkjønn alene, har lav risiko og behøver ikke antikoagulasjonsbehandling.

Skår=0: antikoagulasjonsbehandling ikke anbefalt

## Appendiks II - registreringsskjema

Master i klinisk farmasi ved Universitet i Oslo      Gjennomført ved Volvat Medisinske Senter

[illegible]

\*Info fra: Pasient (P), Påførende (PR), Kommunal Fastlege (F), Lege Volvat (V), Journal (J), Apotek (A), annen lege/spesialist (S)

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Diagnose(r) / sykdom(mer): |  |
|----------------------------|--|

Tar du noen andre legemidler: ☐ øvedråper/nesespray ☐ krem/salve/plaster ☐ inhalasjons lm ☐ inj./inf. ☐ smerte ☐ hjerte ☐ mage/tarm ☐ supp. ☐ søvn ☐ hormon ☐ diabetes ☐ skjelett ☐ humør ☐ reseptfri lm ☐ natur lm/helsekost ☐ prostata/potensmiddel ☐ legemidler som ikke tas daglig ☐ ved behov. (Ved behov: hvor ofte tar du dem? ☐ kur-legemiddel)

[illegible]

**Håndteringsproblem av Im:**

[illegible]

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| Dato                                   |  |  |  |  |
| Nyrer:                                 |  |  |  |  |
| S-kreatinin                            |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| Lever:                                 |  |  |  |  |
| S-GT                                   |  |  |  |  |
| S-ASAT                                 |  |  |  |  |
| S-ALAT                                 |  |  |  |  |
| Vekt:                                  |  |  |  |  |
| BT:                                    |  |  |  |  |
| Puls:                                  |  |  |  |  |
| INR:                                   |  |  |  |  |
| Annet:                                 |  |  |  |  |
| Høyde                                  |  |  |  |  |
| CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
| CKD-EPI                                |  |  |  |  |
| MDRD                                   |  |  |  |  |
| CG                                     |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

Annet: ☐ røyk ☐ alkohol  
☐ Nedsatt syn ☐ Nedsatt hørsel  
☐ bor alene ☐ samboer ☐ hjemmehjelp

## Appendiks III – Samtykkeerklæring

### Forespørsel om deltagelse i masterprosjekt

*'Kvalitetssikret forskrivning av legemidler mot blodpropp ved Volvat Medisinske Senter'*

#### Bakgrunn og hensikt

Bruk av antikoagulerende legemidler er vanlig ved blant annet hjerteflimmer for å forebygge blodpropper. I dag finnes det flere antikoagulerende legemidler i tablettform. Disse inkluderer Marevan (warfarin), Pradaxa (dabigatran), Xarelto (rivaroksaban) og Eliquis (apiksaban). Alle disse medisinene er godt dokumentert når det gjelder effekt og sikkerhet, men de har også en rekke forsiktighetsregler knyttet til bruk for å sikre optimal effekt mot blodpropp og samtidig unngå blødning som følge av for sterk effekt.

Hensikten med dette prosjektet, som danner utgangspunkt for en masteroppgave i farmasi ved Universitetet i Oslo, er å kvalitetssikre at gjeldene forsiktighetsregler for bruk av antikoagulerende legemidler ivaretas hos pasienter som behandles ved Volvat.

#### Hva innebærer deltagelse i studentprosjektet?

Du får tilbud om en legemiddelgjennomgang av masterstudenten, som sjekker at forsiktighetsregler vedrørende dine medisiner er ivaretatt. For at legemiddelgjennomgangen skal bli best mulig trenger studenten tilgang til din medisinsliste, dvs. fullstendig oversikt over legemidlene du bruker, samt informasjon om din nyrefunksjon og evt. laboratorieverdier. Denne informasjonen innhentes fra din journal ved Volvat, evt. andre leger og/eller sykehus, samt apotek som du benytter/har benyttet. Videre trenger farmasøyten å ha en samtale med deg for å komplettere og verifisere informasjonen som er nødvendig for å kunne gjøre legemiddelgjennomgangen. Denne samtalen er gratis og tar ca. 30 minutter. Hvis du har anledning kan samtalen gjennomføres i dag, alternativt vil studenten avtale et tidspunkt for senere samtale (enten per telefon eller ved oppmøte på Volvat).

## **Mulige fordeler og ulemper**

Fordelen med dette prosjektet er at du får en kvalitetssjekk av din medisinerings. Hvis studenten finner problemstillinger som evt. medfører behov for tilpasning/endring av medisineringsen, vil dette formidles til din lege ved Volvat som tar en beslutning vedrørende dette. Hvis legen mener at det bør gjøres endring(er), vil du bli informert om dette via telefon fra legen. I motsatt fall vil du få et brev i posten med informasjon om at det ikke ble funnet forhold som krever endringer i medisineringsen din.

Eneste ulempe med å delta i prosjektet er at du må sette av tid til en samtale med studenten (ca.15 minutter). Denne samtalen er konfidensiell og kan enten gjennomføres på Volvat eller via telefon.

## **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med prosjektet. Alle opplysninger vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. Informasjonen som registreres om deg i prosjektet vil lagres i innelåst på Volvat. En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun studenten og medisinsfaglig ansvarlig ved Volvat (lege Björn Gillhagen) som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Etter at resultatene fra prosjektet er publisert (senest innen utgangen av desember 2017) vil alle papirer og opplysninger slettes/destrueres. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene fra studien når disse publiseres. Prosjektet er meldt til Personvernombudet for forskning, Norsk samfunnsvitenskapelige datatjeneste AS.

## **Frivillig deltagelse**

Det er frivillig å delta i prosjektet, og du kan når som helst trekke ditt samtykke uten å oppgi noen grunn. Dersom du trekker deg, vil alle opplysninger om deg bli slettet.

## **Økonomi**

Verken Volvat, masterstudenten, Universitetet i Oslo eller noen andre har økonomiske interesser i at prosjektet gjennomføres.

---

## Samtykke til deltakelse i prosjektet

Jeg har mottatt informasjon om prosjektet og ønsker å gjøre en avtale med masterstudenten om en legemiddelsamtale.

-----  
Signatur og dato

\_\_\_\_\_  
Telefonnummer

\_\_\_\_\_  
Postadresse

Sted \_\_\_\_\_ Dato \_\_\_\_\_



## Appendiks IV – Klassifisering av LRP

Master i klinisk farmasi ved Universitet i Oslo \_\_\_\_\_ Gjennomført ved Volvat Medisinske Senter

|  |     |            |           |
|--|-----|------------|-----------|
| Dato:  |     | Pas ID:    |           |
| Kategori   | LRP | Legemiddel | Kommentar |
| <b>Legemiddel (1)</b>  |     |            |           |
| a) Behov for tillegg   |     |            |           |
| b) Unødvendig lm.  |     |            |           |
| c) U hensiktsmessig<br>lm.valg   |     |            |           |
| <b>Dosering (2)</b>  |     |            |           |
| a) For høy   |     |            |           |
| b) For lav   |     |            |           |
| c) Ikke optimalt dos.<br>tidspunkt   |     |            |           |
| d) Ikke optimal<br>formulering   |     |            |           |
| <b>Bivirkning (3)</b>  |     |            |           |
| Bivirkning   |     |            |           |
| <b>Interaksjon (4)</b>   |     |            |           |
| Interaksjon  |     |            |           |
| <b>Avvikende legemiddelbruk</b>  |     |            |           |
| a) Lm. som adm. av<br>helsepers.   |     |            |           |
| b) Lm. som adm. av<br>pasient  |     |            |           |
| <b>Annet (6)</b>   |     |            |           |
| a) Behov for / manglende<br>monitorering av effekt og<br>toksisitet av lm.   |     |            |           |
| b) Mangelfull føring/<br>uklar dokumentasjon av<br>(lm.kurve)/resept/journal |     |            |           |
| c) Annet   |     |            |           |

Kilde: Ruths, Våkt og Blix, Klassifisering av legemiddelrelaterte problemer. Tidsskr Nor Lægeforening o.s. 21, 2007; 127: 3073-6 205

| LRP<br>klassifisering | Lm.<br><del>innvolvert</del> | Forslag til tiltak<br>1) Legge til lm.<br>2) Seponere lm.<br>3) Øke dose<br>4) Redusere dose<br>5) <del>Monitore</del><br>6) Bytte lm<br>7) Informere<br>8) Annet, beskriv | Dato<br><del>konf.</del><br>lege | Utfall<br>1) Lege enig – tiltak gjennomført<br>2) Lege enig – tiltak uavklart<br>3) Lege uenig<br>4) Problemstilling løst uten farmasøytisk<br>intervensjon<br>5) Lege enig – avvist av pasient<br>6) Annet, beskriv |
|-----------------------|------------------------------|--|----------------------------------|--|
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |
|                       |                              |  |                                  |  |

Legemiddelgjennomgang utført: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_